Aus dem C. und O. Vogt - Institut für Hirnforschung
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. A. Hopf

ß - ENDORPHIN - GEHALT IM SERUM SCHIZOPHRENER UND DEPRESSIVER PATIENTEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

STEFAN NAGEL

Düsseldorf
1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ß - ENDORPHIN - GEHALT IM SERUM SCHIZOPHRENER UND DEPRESSIVER PATIENTEN

von

STEFAN NAGEL

Aus dem C. und O. Vogt - Institut für Hirnforschung
der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. A. Hopf

ß - ENDORPHIN - GEHALT IM SERUM SCHIZOPHRENER UND DEPRESSIVER PATIENTEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

STEFAN NAGEL

Düsseldorf
1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez.: Priv.-Doz. Dr. B. Goertz

Korreferent
gez.: Prof. Dr. K. Heinrich

M E I N E N E L T E R N

in Verehrung und Dankbarkeit
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0130

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Inhaltsverzeichnis	S.
	Abkürzungsverzeichnis	S.
	Statistische Symbole	S.
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	S. 1
2.	MATERIALIEN UND METHODEN	S. 5
2. 1.	Auswahl und Verfahren bei den Patienten- und Kontrollgruppen	S. 5
2. 1. 1.	Gruppe der Patienten mit der Diagnose 'Schizophrenie'	S. 5
2. 1. 2.	Gruppe der Patienten mit der Diagnose 'Depression'	S. 8
2. 1. 3.	Kontrollgruppe	S. 10
2. 2.	Radioimmunologische Bestimmung des Serumgehaltes an ß-Endorphin	S. 12
2. 2. 1.	Vorbereitende Untersuchungen	S. 12
2. 2. 2.	Der Radioimmunoassay (RIA)	S. 13
2. 3.	Statistische Auswertung	S. 20
3.	ERGEBNISSE	S. 21
3. 1.	Gehalt an ß-Endorphin im Serum schizophrener und depressiver Patienten sowie im Serum der Kontrollpersonen	S. 21

3. 2. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter S. 23

3. 3. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht S. 25

3. 4. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der ICD-Skala der WHO S. 27

3. 5. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Gesamtrohwert der BPRS- bzw. HAMD-Skala S. 29

3. 6. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom dominierenden psychopathologischen Syndrom S. 33

3. 7. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer S. 35

3. 8. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von Art und Dauer der Medikation S. 38

3. 8. 1. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Medikation S. 38

3. 8. 2. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Medikationsdauer mit Psychopharmaka S. 42

4. DISKUSSION S. 45

5. ZUSAMMENFASSUNG S. 49

Anhang S. 51

Literaturverzeichnis S. 62

A B K Ü R Z U N G S V E R Z E I C H N I S

S	Schizophrenie
D	Depression
K	Kontrollgruppe
m	männlich
w	weiblich
b	behandelt
∅	unbehandelt

S T A T I S T I S C H E S Y M B O L E

$\bar{x}$	Mittelwert der Stichprobe
s	Standardabweichung der Stichprobe
n	Umfang der Stichprobe
±	plus/minus
α	Irrtumswahrscheinlichkeit, Signifikanz

\+ ≙ 5% - Niveau: signifikant ≙ $0{,}05 \geq \alpha > 0{,}01$

\+ + ≙ 1% - Niveau: stark signifikant ≙ $0{,}01 \geq \alpha > 0{,}001$

+ + + ≙ 0,1% - Niveau: hoch signifikant ≙ $\alpha \leq 0{,}001$

≠ ≙ nicht signifikant

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Bei der Suche nach den biochemischen Wirkungen der Opiat-Alkaloide fand man im Darm des Meerschweinchens sowie im Ductus deferens der Maus spezifische Erkennungsstellen für diese Opiate (1 - 3). Auch im Zentralnervensystem konnten von verschiedenen Autoren solche Rezeptoren, über die die Opiate ihre Wirkung ausüben, nachgewiesen werden (4 - 6). Das Vorhandensein dieser Rezeptoren legte den Schluß nahe, daß es einen endogenen Liganden für sie geben müsse (7 - 9).

Sehr bald gelang es auch, aus Hirnextrakten zwei Pentapeptide (Methionin-Enkephalin und Leucin-Enkephalin) mit opiatähnlicher Wirkung zu isolieren (10). Die genaue Reihenfolge ihrer Aminosäuren konnte 1975 von Hughes ermittelt werden (11). Diese Entdeckung führte zu einer intensiven Suche nach weiteren derartigen Stoffen, und sehr bald wurde klar, daß es außer den beiden Enkephalinen noch verschiedene andere höher molekulare Peptide mit opiatähnlicher Wirkung gab (12 - 14). Alle diese Peptide wurden unabhängig von ihrer jeweiligen chemischen Struktur 'Endorphine' (Zusammenziehung aus ENDogenous mORPHINE like agents) genannt (15).

Die Aminosäurenfolge der Endorphine ist Teilstück des 1964 von C. H. Li in der Hypophyse des Schafes entdeckten, aus 91 Aminosäuren bestehenden ß-Lipotropins (ß-LPH) (16). Man nimmt deshalb an, daß dieses selbst nicht opiatähnlich wirkende Polypeptid Prohormon der Endorphine ist (11, 12, 17 - 19). Dies kann aber nicht für Leucin-Enkephalin gelten, das an Stelle von Methionin Leucin enthält, und für das daher ein

anderer Vorläufer angenommen wird. Eine große Zahl von Forschern ist seit der Entdeckung dieser Zusammenhänge bemüht, den Entstehungsort und Stoffwechsel der Endorphine, ihre physiologische Funktion und ihre Rolle bei verschiedenen Erkrankungen (z. B.: Schmerzzuständen, Stress, Psychosen), sowie die therapeutischen Möglichkeiten, die sie bieten, aufzuklären (13, 20 - 27). Die strukturchemischen Zusammenhänge der Endorphine mit dem ß-Lipotropin sind in Abbildung 1 dargestellt:

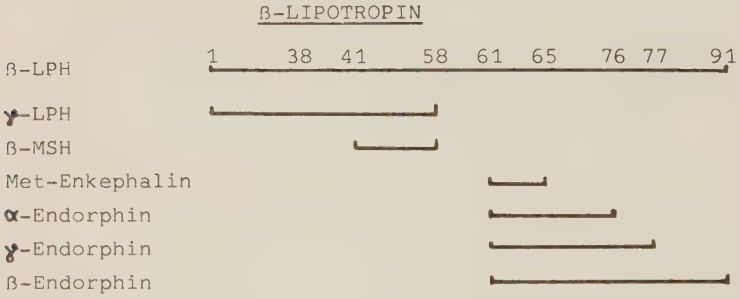

Abb. 1: Strukturchemische Beziehungen zwischen ß-LPH und Endorphinen (modifiziert nach L. Terenius und A. Wahlström, 1978, (27)).

Nachdem die Endorphine bei in-vitro-Untersuchungen opiatähnliche Wirkungen gezeigt hatten (19), lag die Vermutung nahe, daß sich bei in-vivo-Applikation ebenfalls opiatähnliche Effekte zeigen könnten. Als derartige Symptome sind besonders Analgesie, Somnolenz und Gemüts- und Denkstörungen seit langem bekannt. Tatsächlich erwies sich die Vermutung, diese Symptome durch intracerebrale oder intravenöse Gabe von Endorphinen herbeiführen zu können, als zutreffend. Besonders gut untersucht sind diese Effekte für das so-

genannte C-Fragment des ß-Lipotropins, das später allgemein als ß-Endorphin bezeichnet wurde (14, 18, 28 - 35). Es handelt sich bei diesem Peptid, wie in Abbildung 1 dargestellt, um die Fraktion 61 - 91 des ß-Lipotropins.

Gispen et al. fanden bei ihren Untersuchungen, daß ß-Endorphin ein stereotypes Putzverhalten bei Ratten hervorruft, ein Effekt, der sich auch mit Morphium erzeugen läßt (36). In die Seitenventrikel des Zentralnervensystems injiziertes ß-Endorphin veränderte die sexuelle Aktivität männlicher Ratten bei einer Dosis, die die motorische Aktivität unbeeinflußt ließ (37). Als man herausfand, daß hohe Dosen an ß-Endorphin einen kataleptischen Zustand hervorrufen, tauchte sehr bald die Vermutung auf, daß der Endorphinspiegel im Gehirn möglicherweise in Zusammenhang mit psychopathologischen Phänomenen steht, die besonders bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Schizophrenien beobachtet werden können (30, 31, 38).

1976 hatten Terenius et al. bereits an einigen Patienten gezeigt, daß chronisch Schizophrene nach Absetzen der antipsychotischen Therapie für einige Wochen einen hohen ß-Endorphinspiegel im Liquor aufwiesen, der unter Gabe von Clozapin zurückging (39). Dies führte zu der Hypothese, daß ein erhöhter ß-Endorphinspiegel im Liquor oder Serum Ursache der schizophrenen Symptomatik ist (40 - 43). Diese These wurde noch durch die Beobachtung gestützt, daß einige partielle Antagonisten des Morphium wie Nalorphin und Cyclazoin schizophrenie-ähnliche Symptome hervorriefen (44). Besonders die Halluzinationen waren den von schizophrenen Patienten geschilderten sehr ähnlich. Mit dem Morphiumantagonisten Naloxon dagegen konnte eine Abschwächung oder Beseitigung der Halluzinationen erreicht werden (40, 45, 46). Erhöhte ß-Endorphin-Serumspiegel wurden von einigen Autoren besonders im Zusammenhang mit Un-

tersuchungen zur Hämodialyse bei schizophrenen Patienten gefunden (47 - 48).

Zur Überprüfung der These von erhöhten ß-Endorphinspiegeln im Liquor oder Serum bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen wurden in der folgenden Zeit eine Reihe von Untersuchungen mit unterschiedlichen Ergebnissen vorgelegt (Siehe Abschnitt 4.: Diskussion!). Man vermutet, daß auch noch andere Faktoren außer der Erkrankung selbst, wie zum Beispiel die Medikation, einen Einfluß auf die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels haben können (49).

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war es nun, den ß-Endorphin-Gehalt im Serum bei einer möglichst großen Anzahl psychotischer Patienten zu bestimmen und mit den ß-Endorphin-Serumspiegeln dieses Neuropeptids bei einem Kollektiv gesunder Kontrollpersonen zu vergleichen.

2. MATERIALIEN UND METHODEN

Es wurden bei 98 Patienten mit der Diagnose 'Schizophrenie' und bei 23 Patienten mit der Diagnose 'Depression' Blutproben entnommen und ihr ß-Endorphin-Gehalt mittels Radioimmunoassay bestimmt. Diese Bestimmung wurde ebenfalls bei 29 Personen ohne psychiatrische Diagnose durchgeführt, die als Kontrollgruppe dienten.

2. 1. Auswahl und Verfahren bei den Patienten- und Kontrollgruppen

2. 1. 1. Gruppe der Patienten mit der Diagnose 'Schizophrenie'

Um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, sollte die Gruppe der Patienten mit der Diagnose 'Schizophrenie' möglichst umfangreich sein. Es wurden daher zwischen November 1979 und Oktober 1980 98 (46 männliche und 52 weibliche) Patienten mit der entsprechenden Diagnose, die sich zu einer stationären Behandlung in der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf (Rheinische Landesklinik, Bergische Landstraße 2, 4000 Düsseldorf) befanden, zur Untersuchung herangezogen. Das Spektrum der exakten Diagnosen reichte dabei von der Hebephrenie über die katatonen, paranoid-halluzinatorischen und akuten Schizophrenieformen bis zu den schizophrenen Rest- und Defektzuständen und den schizo-affektiven Psychosen.

Von jedem dieser Patienten erhob der Untersucher zunächst die folgenden persönlichen Daten auf einem Formblatt (Siehe Anhang S. 52!): Name, Vorname, Alter (Geburtsdatum), Geschlecht und Geburtsort. Zusätzlich wurde die ICD-Nummer, die in verschlüsselter Form die genaue Diagnose des Patienten enthält, vermerkt (50) (Aufschlüsselung siehe Tabelle 1, S. 11!). Außerdem wurden die Zahl der stationären Behandlungen, die Erkrankungsdauer, die Dauer der Medikation mit Psychopharmaka, sowie die Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung festgehalten. Jeder Patient bekam schließlich noch die Nummer zugeteilt, unter der seine Blutprobe im Labor registriert und aufbewahrt wurde.

Im Anschluß an diese Datenerhebung kam bei jedem Patienten die sogenannte Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS, Kurze Psychiatrische Beurteilungsskala, Fremdbeurteilungsskala F) der Autoren J. E. Overall und D. R. Gorham zur Anwendung, um mit Hilfe dieser aus 18 Items bestehenden, vorwiegend für Schizophrene entwickelten Skala einen Überblick über Ausprägungsgrad und Ausprägungsform der Psychose zu erhalten (51). Die Grundlage für die Beurteilung mittels dieser Skala bildet ein mindestens 18-minütiges Interview mit einer Kombination aus direktiver und nichtdirektiver Interaktion. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Gesprächsdauer auf eine halbe bis eine Stunde ausgedehnt, um eine möglichst exakte Beurteilung der einzelnen Items zu erreichen. Diese Beurteilung erfolgt unmittelbar im Anschluß an das Interview. Der Untersucher hat dann "den Stärkegrad ihres Vorhandenseins" von 18 'Symptomkomplexen' (Items) wie zum Beispiel 'Angst', 'Zerfall der Denkprozesse', 'Depressive Stimmung', 'Halluzinationen', 'Erregung' und anderes an Hand einer siebenstufigen Bewertungsskala, die von 1 ≙ 'nicht vorhanden' über 2 ≙ 'sehr gering', 3 ≙ 'gering', 4 ≙ 'mäßig', 5 ≙ 'mäßig stark', 6 ≙ 'stark' bis 7 ≙ 'extrem stark'

reicht, abzuschätzen (51). Die Summe aus allen Items, "der Gesamtrohwert ..., kann als Ausdruck der psychischen Gestörtheit interpretiert werden" (51). Eine zusätzliche Form der Auswertung besteht in der Möglichkeit, drei oder vier Items zu einem Faktor wie z. B.: 'Angst/Depression' oder 'Anergie' zusammenzufassen. Insgesamt gibt es bei der BPRS-Skala fünf derartige Faktoren (51):

1. ANDP: Angst/Depression (Anxiety/Depression; 4 Items; Nr. 1, 2, 5, 9)
2. ANER: Anergie (Anergia; 4 Items; Nr. 3, 13, 16, 18)
3. THOT: Denkstörung (Thought Disturbance; 4 Items; Nr. 4, 8, 12, 15)
4. ACTV: Aktivierung (Activation; 3 Items; Nr. 6, 7, 17)
5. HOST: Feindseligkeit/Mißtrauen (Hostile-Suspiciousness; 3 Items; Nr. 10, 11, 14)

Teilt man die Summe aus den Items, aus denen sich die einzelnen Faktoren zusammensetzen, durch die Anzahl der Items, die darin Eingang gefunden haben, so lassen sich die Faktoren untereinander leicht vergleichen.

Für die vorliegende Untersuchung wurde bei jedem Patienten mit der Diagnose 'Schizophrenie' der Gesamtrohwert zur Abklärung des Ausprägungsgrades ("Ausmaß der psychischen Gestörtheit" (51)) sowie die Werte für die einzelnen Faktoren zur Abklärung der Ausprägungsform (Überwiegen eines oder mehrerer Faktoren über die anderen) ermittelt.

Anschließend an das Rating durch die BPRS-Skala

wurden jedem Patienten 10 ml (venöses) Blut mittels einer Serummonovette aus einer oberflächlichen Armvene entnommen. Das Serum wurde im Labor abzentrifugiert und bei - 20° C bis zur weiteren Verwendung eingefroren.

2. 1. 2. Gruppe der Patienten mit der Diagnose 'Depression'

Zusätzlich zur Gruppe der Patienten mit der Diagnose 'Schizophrenie' wurde ebenfalls im Zeitraum zwischen November 1979 und Oktober 1980 eine Gruppe von 23 (6 männlichen und 17 weiblichen) Patienten mit der Diagnose 'Depression' untersucht. Auch diese Patienten befanden sich zu einem stationären Aufenthalt in der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf (Rheinische Landesklinik, Bergische Landstraße 2, 4000 Düsseldorf). Die Diagnose reichten von der Involutionsdepression über die endogene Depression bis zur neurotischen Depression (ICD-Aufschlüsselung siehe Tabelle 1, S. 11!). Das Vorgehen war bei dieser Untersuchung genau dasselbe wie bei den schizophrenen Patienten. Allerdings wurde für das Rating eine andere Skala verwandt. Es handelte sich dabei um die Hamilton Depression Scale (HAMD, Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression, Hamilton Depressions-Skala, Fremdbeurteilungsskala) von M. Hamilton (52). Diese Skala ist bei Depressionen besser als die BPRS-Skala geeignet, Ausprägungsgrad und Ausprägungsform der Erkrankung zu erfassen. Daher wurde ihr der Vorzug gegeben.

Bei dieser Skala hat der Untersucher nach einem etwa dreißigminütigen Interview in möglichst nichtdirektiver Form bei 21 Symptomen (Items) den Schweregrad ihres Vorhandenseins zu beurteilen. "Bei einem Symptom (Item 18, Tagesschwankungen) sind jedoch 2 Aspekte zu

beurteilen, so daß von dem Diagnostiker 22 Urteile gefordert werden. ... Bei 17 Items sind die Symptomschweregrade operational definiert, wodurch der Beurteiler angewiesen wird, die Schweregradeinschätzung aufgrund beschriebener inhaltlicher, stimmlicher, mimischer, gestischer oder sonstiger Auffälligkeiten vorzunehmen, während bei den restlichen 5 Urteilen subjektiv zwischen den Extremmöglichkeiten 'nicht vorhanden' bis 'schwer' oder 'extrem schwer' zu urteilen ist. Bei 9 Items (Nr.: 1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 15, 19) steht dem Urteiler eine 5-stufige Skala (0 bis 4) zur Verfügung, während bei Item 20 (Paranoide Symptome) eine 4-stufige Urteilsskala vorgegeben ist und bei den restlichen 11 Urteilen 3 Skalenkategorien existieren" (52). Der Gesamtrohwert aus diesen 21 Items gibt einen Eindruck vom Schweregrad der Depression.

Auch bei der HAMD lassen sich ähnlich wie bei der BPRS Faktorenwerte bilden, die Auskunft über das beim jeweiligen Patienten dominierende Symptom geben. Folgende Faktoren lassen sich dabei ermitteln (52):

1. Depressive Hemmung
   (Items 1, 2, 8, 17)
2. Depressive Agitiertheit
   (Items 4, 9, 12, 16)
3. Angst
   (Items 9, 10, 11, 14)
4. Somatische Beschwerden
   (Items 5, 11, 13, 14)

Da in jeden Faktor 4 Items Eingang finden, lassen sie sich untereinander leicht vergleichen.

Mit Hilfe der HAMD wurde somit auch für die Patienten mit der Diagnose 'Depression' ein Überblick über Ausprägungsgrad und Ausprägungsform der Erkrankung gewonnen. Im Anschluß an das Rating wurden bei diesen Patienten ebenfalls 10 ml (venöses) Blut auf

dieselbe Weise entnommen und weiterverarbeitet wie bei den schizophrenen Patienten.

2. 1. 3. Kontrollgruppe

Um die für die Patientengruppen ermittelten ß-Endorphin-Serumwerte mit einem Kollektiv von Personen ohne psychiatrische Diagnose vergleichen zu können, wurden 29 Blutproben von freiwilligen Studenten und Mitarbeitern der Universität Düsseldorf nach demselben Verfahren wie bei den psychotischen Patienten entnommen und ausgewertet. Um die Anzahl der Stichproben bei den Kontrollwerten für eine statistische Auswertung ausreichend groß zu halten, wurde auf eine Aufschlüsselung innerhalb dieses Normalkollektivs bewußt verzichtet.

TABELLE 1

Schlüssel zur ICD- Skala der WHO
(International Classification of Diseases)

ICD-Nr.:	Krankheit
2951	Hebephrenie (Hebephrene Schizophrenieform)
2952	Katatone Form der Schizophrenie
2953	Paranoide Form der Schizophrenie
2954	Akute schizophrene Episoden (Akute S)
2956	Schizophrene Rest- und Defektzustände
2957	Schizo - affektive Psychosen
2960	Involutionsdepression
2962	Depression im Rahmen einer manisch - depressiven Psychose
3004	Depressive Neurose

2. 2. Radioimmunologische Bestimmung des Serumgehaltes an ß-Endorphin

2. 2. 1. Vorbereitende Untersuchungen

Das entscheidende Problem bei der Bestimmung des ß-Endorphins im Serum ist die unspezifische Bindung des (^{125}J)-ß-Endorphins an hochmolekulare Bestandteile des Serums. Diese Bindung interferiert mit dem Radioimmunoassay und muß deshalb bei der Bestimmung berücksichtigt werden. Hierzu sind eine Reihe unterschiedlicher Verfahren in der Literatur angegeben (53 - 58).

In einer Reihe von Vorexperimenten brachten diese Verfahren jedoch ebensowenig reproduzierbare Ergebnisse wie die von uns intensiv untersuchte saure Extraktion mit 2 M Essigsäure aus dem Serum und anschließende Bestimmung in den Überständen nach Zentrifugation der einzelnen Proben. Die auf diese Weise ermittelten ß-Endorphin-Serumspiegel waren im Vergleich zu den später von uns verwandten Verfahren unphysiologisch hoch. Als alternatives Verfahren wurde bei Beginn unserer Untersuchung auch die direkte Chromatographie über Sephadex G 75 superfine in Boratpuffer (0,1 M, pH 8,4; 1 % Rinderserum-Albumin (BSA)) angegeben (59). Dieses Verfahren erwies sich jedoch als sehr schwierig, da die Elution und eine anschließende Fraktionierung der einzelnen Proben nur unter hohem Druck möglich war.

Aufgrund der genannten Schwierigkeiten entschlossen wir uns, die direkte Bestimmung des ß-Endorphins im Serum zu versuchen. Zur Bestimmung der unspezifischen Adsorption des (^{125}J)-ß-Endorphins an hochmolekulare Plasmabestandteile stellten wir ein ß-endorphinfreies Standardserum so her (60):

A. Zu 1 ml Serum wird (^{125}J)-ß-Endorphin mit

einer spezifischen Aktivität von 1,000 cpm/ml hinzugefügt.

B. Zu 100 ml Serum gibt man 20 g mit Boratpuffer (0,1 M, pH 8,4; 1 % BSA) angefeuchtete Norit A (Sigma) Kohle.

C. Zusätzlich fügt man zu 100 ml Serum noch 1 ml 1 % Merthiolat hinzu.

D. Die Lösung wird bei 4° C 16 bis 24 Stunden gerührt.

E. Bei 12000 rpm wird 30 Minuten lang zentrifugiert.

F. Hierauf wird das Serum durch Filterpapier und Glaswolle filtriert.

G. Anschließend wird bei 12000 rpm 2 Stunden lang rezentrifugiert.

H. Der Überstand wird durch Filterpapier und Glaswolle filtriert.

I. 1 ml Serum wird 1 Minute lang im Gamma-Counter (Firma Prof. Dr. Berthold, Wildbad) ausgezählt. Im ß-endorphinfreien Serum werden nicht mehr als 100 Counts in der Minute gemessen.

J. 1 ml 1 % Merthiolat werden zu 100 ml Serum hinzugefügt und die Lösung gut gemischt.

K. Die Aufbewahrung erfolgt bei - 20° C.

2. 2. 2. Der Radioimmunoassay (RIA)

Zur radioimmunologischen Bestimmung des ß-Endorphins in den Serumproben wurde der käufliche Kit der Firma New England Nuclear (NEN) verwendet (61). Das Prinzip eines RIA besteht darin, daß eine Probe, die eine unbekannte Menge unmarkiertes ß-Endorphin enthält, mit einer bekannten Menge markiertem (^{125}J)-ß-Endorphin versetzt wird. Zu dieser Lösung wird eine definierte Menge an ß-Endorphin-Antikörper gegeben, mit dem sowohl markiertes wie unmarkiertes ß-Endorphin Antigen-Antikörper-Komplexe bilden. Die Anzahl der markierten Antigen Antikörper-Komplexe ist nach Elimination des unge-

bundenen ß-Endorphins in einem Gamma-Counter leicht zu ermitteln. Aus den drei dann bekannten Größen, nämlich der Menge an markiertem ß-Endorphin, an Antikörpern und an markierten Antigen-Antikörper-Komplexen, läßt sich die vierte Größe, nämlich die unbekannte Menge an unmarkiertem ß-Endorphin rechnerisch ermitteln. Bei dem käuflichen Kit von NEN werden alle benötigten Stoffe in lyophilisierter Form geliefert und sind durch bestimmte Mengen destillierten Wassers aufzubereiten.

Der erste Schritt zur Durchführung des RIA ist nach der Herstellung des ß-endorphinfreien Serums die Ermittlung einer Eichkurve mit Hilfe der von NEN gelieferten ß-Endorphin-Standardlösung. Diese Lösung enthält 0,1 mg ß-Endorphin pro ml in einem 0,2 M Glycinpuffer (pH 3,0). Durch Verdünnung mit dem Assay-Puffer (0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0; 0,05 M NaCl, 0,1 % Gelatine) werden 6 Proben mit aufsteigender Konzentration an ß-Endorphin zur Ermittlung der Standardkurve hergestellt. Zu jeweils 0,1 ml Lösung aus diesen Standardproben werden 0,1 ml Tracer (1,5 ml Tracer enthalten 1,0 µCi (^{125}J)-ß-Endorphin in 0,13 M Glycinpuffer, pH 3,0.) und 0,1 ml Kaninchen-Antiserum (in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0; 0,05 M NaCl, 5 mM EDTA), das gegen ß-Endorphin gerichtet ist, gegeben. Außerdem stellt man zwei Proben (Total Counts, Blanks) her, die außer 0,1 ml Tracer nur 0,2 ml Assay-Puffer enthalten. Ein sogenannter "0" Standard, in dem sich neben 0,1 ml Tracer noch 0,1 ml Antiserum und 0,1 ml Assay-Puffer befinden, und der also kein unmarkiertes ß-Endorphin enthält, wird ebenfalls präpariert. Zusätzlich wird eine Probe, die 0,1 ml ß-endorphinfreies Serum mit 0,1 ml Tracer und 0,1 ml Antiserum enthält, berücksichtigt. Die unbekannten Proben werden auf dieselbe Weise wie das ß-endorphinfreie Serum und die Standardproben vorbereitet. Von allen Proben wird eine Doppelbestimmung durchgeführt. Tabelle 2 (S. 15) zeigt die Zusammensetzung der Standardproben zur Ermittlung der

Sample Nr.	Tube Nr.	Tracer (µl)	Puffer (µl)	Anti-body (µl)	Stan-dard (µl)	Sample (µl)	CPM	Aver-age CPM	Ave. Net. CPM	% Bound	% B/B_o	Sample Value (pg/ml)	Net. Sa. Value (pg/ml)*
Total Counts	1	100	200	-	-	-							
	2	100	200	-	-	-							
Blank (Char-coal)	3	100	200	-	-	-							
	4	100	200	-	-	-							
Stan-dard 0 "0"	5	100	100	100	-	-							
	6	100	100	100	-	-							
Stan-dard I 5 pg G	7	100	-	100	100	-							
	8	100	-	100	100	-							
Stan-dard II 10 pg F	9	100	-	100	100	-							
	10	100	-	100	100	-							
Stan-dard III 25 pg E	11	100	-	100	100	-							
	12	100	-	100	100	-							
Stan-dard IV 50 pg D	13	100	-	100	100	-							
	14	100	-	100	100	-							
Stan-dard V 125 pg C	15	100	-	100	100	-							
	16	100	-	100	100	-							
Stan-dard VI 500 pg B	17	100	-	100	100	-							
	18	100	-	100	100	-							
endorph.-freies Serum	19	100	-	100	-	100							
	20	100	-	100	-	100							
Probe	21	100	-	100	-	100							
	22	100	-	100	-	100							

*Die unspezifische Bindung durch Adsorption an hochmolekulare Serumbestandteile wurde durch Subtraktion der gebundenen Radioaktivität in den endorphinfreien Standardseren berücksichtigt.

Eichkurve und die Zusammensetzung der unbekannten Proben.

Wegen der großen Anzahl der Proben (durch Doppelbestimmung 300 unbekannte Proben zuzüglich der Standardproben) wurden von uns zwei Kits zu je zwei Chargen verwandt. Jede Charge enthält 1 µCi (^{125}J)-ß-Endorphin. Für jede der insgesamt vier Chargen wurde eine eigene Standardkurve ermittelt. Die vier Standardkurven wichen nicht wesentlich voneinander ab. Eine aus diesen Kurven gemittelte Standardkurve ist zusammen mit der Standardabweichung in Abbildung 2 (S. 17) zu sehen. Sie entspricht weitgehend der von NEN entwickelten Standardkurve (61). Die 150 mit einer Charge zu analysierenden Proben unterteilten wir in der Regel in drei Serien zu je 50 Proben, wobei in jeder Serie die 'Total Counts', die 'Blanks', der "0" Standard und das endorphinfreie Serum erneut mitbestimmt wurden.

Alle Proben werden auf Eis pipettiert und danach bei 4° C über 24 Stunden inkubiert. Anschließend versetzt man sie mit 0,5 ml Kohlesuspension (6 % Kohle, Norit A, in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 6,0; 1 % Gelatine, 0,16 % Dextran T-70, 0,05 M NaCl und 5 mM EDTA) zur Elimination des ungebundenen ß-Endorphins. Lediglich die als 'Total Counts' bezeichneten Proben werden nicht mit Kohlesuspension sondern mit 0,5 ml Assay-Puffer aufgefüllt. Darauf zentrifugiert man alle Proben 10 Minuten bei 2400 rpm und 4° C und pipettiert die Überstände ab, um sie in einem Gamma-Counter (Firma Prof. Dr. Berthold, Wildbad) eine Minute lang auszuzählen. Man erhält so für jede Probe die Anzahl der Counts pro Minute (CPM). Aus den Doppelbestimmungen läßt sich die mittlere Anzahl an Counts in der Minute (Average CPM) ermitteln. Die als 'Total Counts' bezeichnete, nur markiertes ß-Endorphin enthaltende Probe zeigt dabei die von 0,1 ml Tracer ausgehende Strahlung pro Minute, die als 'Blanks' bezeichnete Probe die vom (^{125}J)-ß-Endor-

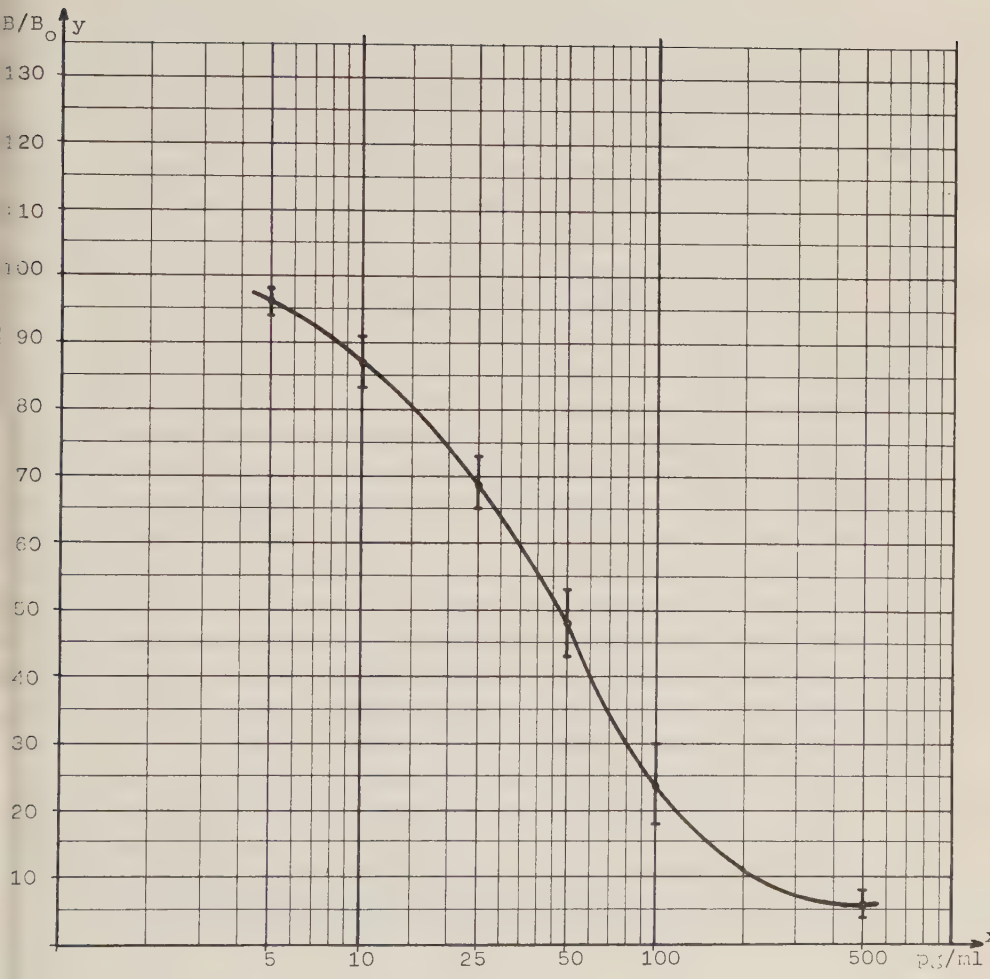

Abb. 2: Standardkurve zur Bestimmung des ß-Endorphinspiegels im Serum ($\bar{x}$ + s, n = 4).

TABELLE 3

Probenberechnung bei ß-Endorphin-RIA (61)

Sample Nr.	Tube Nr.	CPM	Average CPM	Ave. Net. CPM	% Bound	% B/B_o	Sample Value (pg/ml)	Net. Sa. Value (pg/ml)*
Total Counts	1	6235	6078	5904	-	-	-	-
	2	5921						
Blank (Char-coal)	3	158	174	-	2,85	-	-	-
	4	189						
Standard 0 "0"	5	2547	2653	2479	41,98	100,0	-	-
	6	2758						
Standard I 5 pg G	7	2516	2521	2347	39,75	94,7	-	-
	8	2525						
Standard II 10 pg F	9	2283	2342	2168	36,72	87,5	-	-
	10	2400						
Standard III 25 pg E	11	1787	1854	1680	28,46	67,8	-	-
	12	1922						
Standard IV 50 pg D	13	1222	1250	1076	18,23	43,4	-	-
	14	1277						
Standard V 125 pg C	15	778	794	620	10,50	25,0	-	-
	16	810						
Standard VI 500 pg B	17	455	443	269	4,56	10,9	-	-
	18	431						
endorphinfreies Serum	19	1125	1131	957	16,21	38,61	75	-
	20	1137						
Probe	21	1025	1013	839	14,21	33,85	95	20
	22	1001						

*Die unspezifische Bindung durch Adsorption an hochmolekulare Serumbestandteile wurde durch Subtraktion der gebundenen Radioaktivität in den endorphinfreien Standardseren berücksichtigt.

phin nach Adsorption an Kohle verbleibende Restaktivität. Diese Restaktivität findet sich in allen Proben, da alle mit derselben Menge Tracer versetzt sind, und muß daher von den Average CPM subtrahiert werden, wodurch man die Netto Average CPM erhält. Die Netto Average CPM der Proben dividiert durch die Netto Average CPM der 'Total Counts' ergibt die Menge des gebundenen und markierten ß-Endorphins der Probe in Prozent (%B, % Bound). Teilt man diesen Wert nun wiederum durch den für den "0" Standard vorliegenden Wert ($\%B_o$) und multipliziert mit 100:

$$\%B/B_o = \frac{\%B \text{ des Standard oder der Probe}}{\%B \text{ des "0" Standard}} \times 100 \quad (61),$$

so ergibt sich die in der jeweiligen Probe enthaltene Menge an gebundenem unmarkiertem ß-Endorphin in Prozent. Mit diesen Werten läßt sich für die bekannten ß-Endorphinmengen der Standardproben eine Eichkurve auf halblogarithmischem Millimeterpapier auftragen. Den unbekannten ß-Endorphin-Gehalt der Serumproben kann man aus dieser Eichkurve in pg pro ml Serum ablesen (61). Allerdings muß hiervon noch der für das ß-endorphinfreie Serum ermittelte Wert abgezogen werden, der die unspezifische Adsorption des Tracers an hochmolekulare Serumbestandteile wiedergibt.

Die Serumproben unserer Patientengruppen und der Kontrollpersonen wurden mit Hilfe dieses Verfahrens analysiert und das Ergebnis wie auch die zugehörige Rechnung in Protokollen, die Abbildung 2 (S. 15) zeigt, festgehalten. Ein Beispiel für ein derartiges Protokoll ist in Abbildung 3 (S. 18) zu sehen.

2. 3. Statistische Auswertung

Nach der Bestimmung der Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gruppe der 98 schizophrenen und die Gruppe der 23 depressiven Patienten sowie für die 29 Personen aus der Kontrollgruppe (Siehe Tabelle 4, S. 22!) wurde geprüft, ob die Werte der einzelnen Personen in den jeweiligen Gruppen normalverteilt sind, wobei das Verfahren von David et al. unter Verwendung der Tabelle von Pearson und Stephens benutzt wurde (62). Für alle drei überprüften Gruppen konnte eine Normalverteilung nachgewiesen werden.

Im Anschluß daran wurde mit Hilfe des T-Testes und unter Verwendung der Tabelle von Fischer und Yates untersucht, ob sich die schizophrenen und depressiven Patienten signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden (62). Auch bei der weiterführenden, nachfolgenden Aufschlüsselung der einzelnen Patientengruppen nach verschiedenen Gesichtspunkten wie Alter, Geschlecht usw. (Siehe Abschnitt 3.: Ergebnisse!) wurde die Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe mit diesem Verfahren ermittelt. Wies ein zu untersuchendes Kollektiv weniger als vier Probanden auf, wurde auf eine Signifikanzprüfung verzichtet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α wird auf folgende Weise angegeben:

+	$\hat{=}$	5% - Niveau: signifikant	$\hat{=}$ $0{,}05 \geq \alpha > 0{,}01$
+ +	$\hat{=}$	1% - Niveau: stark signifikant	$\hat{=}$ $0{,}01 \geq \alpha > 0{,}001$
+ + +	$\hat{=}$	0,1% - Niveau: hoch signifikant	$\hat{=}$ $\alpha \leq 0{,}001$
$\neq$	$\hat{=}$	nicht signifikant	

3. ERGEBNISSE

3. 1. Gehalt an ß-Endorphin im Serum schizophrener und depressiver Patienten sowie im Serum der Kontrollpersonen

In Tabelle 4 (S. 22) sind die von uns für die schizophrenen und depressiven Patienten und für die Kontrollpersonen ermittelten ß-Endorphin-Serumspiegel sowie die für jede Gruppe errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen einander gegenübergestellt.

Mittelwert und Standardabweichung betragen bei der untersuchten Kontrollgruppe 127 ± 47 pg ß-Endorphin pro ml Serum (Vergleiche auch Abschnitt 4.:Diskussion!). Diese Werte liegen bei der Gruppe der schizophrenen und bei der Gruppe der depressiven Patienten mit 65 ± 54 pg pro ml Serum beziehungsweise 64 ± 34 pg pro ml Serum um etwa 50 % niedriger als bei der Kontrollgruppe. Bei der Signifikanz-Prüfung erweist sich diese Erniedrigung auf dem 0,1 % Niveau als hoch signifikant. In allen Gruppen findet sich, wie aus den hohen Standardabweichungen zu ersehen ist, eine breite Streuung der Einzelwerte.

Um den Versuch zu machen, falls vorhanden, den Einfluß anderer Faktoren, wie zum Beispiel den der Medikation oder des Schweregrades der Erkrankung usw., auf die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels festzustellen, wurden die Patientengruppen in weiteren Untersuchungen nach den diesen Faktoren entsprechenden Kriterien weiter aufgeschlüsselt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im Folgenden dargestellt.

TABELLE 4

Gehalt an ß-Endorphin im Serum schizophrener und depressiver Patienten

	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum)		
	Gruppe der schizophrenen Patienten	Gruppe der depressiven Patienten	Gruppe der Kontroll-Personen
	115 60 96 170	32	105
	55 60 85 12	44	45
	50 58 85 100	87	135
	25 102 70 30	32	135
	85 150 80 190	72	115
	25 50 80 148	87	105
	140 24 70 90	26	70
	25 0 15 58	67	87
	65 22 0	42	80
	140 4 65	57	110
	30 72 15	80	130
	0 52 60	75	85
	20 42 20	90	83
	4 0 25	0	200
	44 0 55	80	170
	227 130 150	100	100
	69 200 0	70	192
	44 0 16	95	147
	79 80 38	7	222
	40 30 20	107	152
	30 0 93	26	97
	79 90 8	142	57
	144 70 58	62	90
	109 0 0		172
	69 210 4		192
	30 160 118		202
	8 45 33		177
	37 200 63		132
	67 150 78		82
	32 30 118		
$\bar{x}$	65	64	127
s	± 54	± 34	± 47
n	98	23	29
α^*	+++	+++	-

* bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

3. 2. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter

Zur Klärung der Frage, ob das Lebensalter einen Einfluß auf die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels hat, wurden die Patienten in vier Altersgruppen eingeteilt: 15 - 30 jährige, 31 - 45 jährige, 46 - 60 jährige und 61 - 75 jährige. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 (S. 24) dokumentiert.

Alle Altersgruppen, in denen eine ausreichende Probandenzahl für die statistische Auswertung erreicht wurde, zeigen sowohl bei den schizophrenen wie auch bei den depressiven Patienten eine auf dem 0,1 % Niveau liegende, hoch signifikante Erniedrigung des ß-Endorphin-Serumspiegels im Vergleich zu den Kontrollen. Untereinander bestehen keine auffälligen Unterschiede.

TABELLE 5

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter

Krankheit	Alter (in Jahren)	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
S	15 - 30	72	± 59	37	+++
S	31 - 45	56	± 49	39	+++
S	46 - 60	70	± 53	22	+++
S	61 - 75	-	-	-	-
D	15 - 30	26	± 0	1	-
D	31 - 45	57	± 31	7	+++
D	46 - 60	67	± 29	12	+++
D	61 - 75	85	± 45	3	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

3. 3. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Um festzustellen, ob das Geschlecht einen Einfluß auf die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels hat, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die 46 männlichen und 52 weiblichen Patienten aus der Gruppe der Schizophrenen sowie für die 6 männlichen und 17 weiblichen Patienten aus der Gruppe der Depressiven bestimmt. Das Ergebnis ist in Tabelle 6 (S. 26) festgehalten.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern lassen sich weder bei den schizophrenen noch bei den depressiven Patienten feststellen. Auch zwischen den beiden Patientengruppen bestehen keine Differenzen. Alle vier untersuchten Gruppen sind entweder auf dem 1 % Niveau stark signifikant oder auf dem 0,1 % Niveau hoch signifikant gegenüber den Kontrollen erniedrigt.

TABELLE 6

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Krankheit	Geschlecht	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α^*
S	m	62	+ 53	46	$+^{+}_{+}$
S	w	68	+ 55	52	$+^{+}_{+}$
D	m	51	+ 34	6	+ +
D	w	69	+ 32	17	$+^{+}_{+}$

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

3. 4. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der ICD-Skala der WHO

In Tabelle 7 (S. 28) wird eine Zuordnung der ß-Endorphin-Serumspiegel zu den einzelnen Nummern der ICD-Skala der WHO (50), nach der die Patienten klassifiziert wurden, vorgenommen.

Hier erweist sich besonders die Gruppe der Paranoid-Halluzinatorischen Schizophrenien (ICD-Nr.: 2953) mit einem Mittelwert von 53 ± 44 pg pro ml Serum, der an 69 Probanden, die dieser Gruppe zuzuordnen waren, ermittelt wurde, als im Vergleich zu den Kontrollen auf dem 0,1 % Niveau hoch signifikant erniedrigt. Andere Gruppen, zum Beispiel die schizophrenen Rest- und Defektzustände (ICD-Nr.: 2956), unterscheiden sich dagegen nicht signifikant oder wie die Hebephrenien (ICD-Nr.: 2951) nur auf dem 5 % Niveau signifikant von den Kontrollen, was schon an den Mittelwerten von 130 ± 65 und 87 ± 62 pg pro ml Serum abzulesen ist. Die anderen Gruppen, nämlich die Katatone Form der Schizophrenie (ICD-Nr.: 2952), die Akute Schizophrenie (ICD-Nr.: 2954) und die Schizo-affektiven Psychosen (ICD-Nr.: 2957) erreichten von der Probandenzahl her keinen statistisch verwertbaren Umfang, sind aber ihren Mittelwerten nach gegenüber den Kontrollen erniedrigt.

Bei den Depressionen weisen die beiden Gruppen aus dem Bereich der sogenannten 'Endogenen Depression', nämlich die Involutionsdepression (ICD-Nr.: 2960) und die Depression im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose (ICD-Nr.: 2962) einen auf dem 0,1 % Niveau hoch signifikant erniedrigten ß-Endorphin-Serumspiegel im Vergleich zu den Kontrollen auf. Die Gruppe der Neurotischen Depression (ICD-Nr.: 3004) war mit nur drei Probanden für eine statistische Auswertung zu klein, hat aber mit 28 ± 23 pg pro ml Serum bezogen auf die Kontrollen einen extrem niedrigen Mittelwert.

TABELLE 7

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der ICD- Skala der WHO (International Classification of Diseases)

Krankheit	ICD-Nr.:	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
S	2951	87	± 62	15	+
S	2952	33	± 0	1	-
S	2953	53	± 44	69	$+^{+}_{+}$
S	2954	25	± 0	1	-
S	2956	130	± 65	9	≠
S	2957	64	± 19	3	-
D	2960	72	± 34	11	$+^{+}_{+}$
D	2962	67	± 27	9	$+^{+}_{+}$
D	3004	28	± 23	3	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

3. 5. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom Gesamtrohwert der BPRS- bzw. HAMD-Skala

Ähnlich wie die Zuordnung einzelner ICD-Nummern zu den entsprechenden ß-Endorphin-Serumwerten der unter dieser Nummer diagnostizierten Patienten weist auch die Gegenüberstellung des Gesamtrohwertes der BPRS-Skala (51) bei den Schizophrenen bzw. der HAMD-Skala (52) bei den Depressiven einige interessante Ergebnisse auf. Sie sind für die schizophrenen Patienten in Tabelle 8 (S. 30) und für die depressiven Patienten in Tabelle 9 (S. 31) dargestellt.

Die schizophrenen Patienten liegen in ihren Gesamtrohwerten zwischen 30 und 70 Punkten. Es wurden acht Gruppen gebildet, von denen die unterste Patienten mit einer Punktzahl von 30 - 35 erfaßt. Die weiteren Gruppen enthalten jeweils Patienten mit Punktzahlen, die jedesmal um fünf Punkte höher liegen als die vorangehende Gruppe. In der höchsten Gruppe befinden sich die Patienten mit einem Gesamtrohwert von 66 - 70 Punkten.

Bei dieser Aufschlüsselung sind die ß-Endorphin-Serumspiegel bei allen Patienten mit einem Gesamtrohwert von über 40 Punkten stark signifikant oder hoch signifikant gegenüber den Kontrollen erniedrigt. Bei den Patienten mit einem Gesamtrohwert von 30 - 35 Punkten finden sich, wie auch der Mittelwert von 104 ± 50 pg pro ml Serum zeigt, keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollen. Patienten mit Punktwerten zwischen 36 und 40 wiesen nur einen auf dem 5 % Niveau liegenden Signifikanzunterschied zu den Kontrollen auf. Aus den Mittelwerten der Patienten mit mehr als 40 Punkten läßt sich eine gewisse Tendenz zu immer kleiner werdenden ß-Endorphin-Serumspiegeln ableiten, je größer der Gesamtrohwert wird.

TABELLE 8

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der schizophrenen Patienten in Abhängigkeit vom Gesamtrohwert der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)

Gesamtrohwert:	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
31 - 35	104	± 50	13	≠
36 - 40	80	± 53	10	+
41 - 45	53	± 58	23	$+^{+}_{+}$
46 - 50	60	± 49	19	$+^{+}_{+}$
51 - 55	73	± 55	16	+ +
56 - 60	42	± 42	8	$+^{+}_{+}$
61 - 65	38	± 36	5	+ +
66 - 70	47	± 17	4	$+^{+}_{+}$

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

TABELLE 9

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der depressiven Patienten in Abhängigkeit vom Gesamtrohwert der HAMD (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression)

Gesamtrohwert:	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
16 - 20	87	± 55	2	-
21 - 25	53	± 27	2	-
26 - 30	74	± 16	3	-
31 - 35	64	± 37	10	++
36 - 40	45	± 13	3	-
41 - 45	60	± 16	2	-
46 - 50	87	± 0	1	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

Bei den nach der HAMD-Skala beurteilten Patienten liegen die Gesamtrohwerte zwischen 16 und 50 Punkten. Hier wurden nach demselben Schema wie bei den schizophrenen Patienten sieben Gruppen gebildet. Zu einer Prüfung der Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe genügen die Probandenzahlen in den meisten Gruppen jedoch nicht. Eine Ausnahme ist die Gruppe von 10 Patienten mit einem Gesamtrohwert zwischen 31 und 35 Punkten. Sie ist mit einem Mittelwert von 64 ± 37 gegenüber den Kontrollen auf dem 0,1 % Niveau signifikant erniedrigt. Geht man von den Mittelwerten aus, so scheinen auch bei den Depressiven die Patienten mit einem niedrigen Gesamtrohwert von unter 20 Punkten nicht deutlich von den Kontrollen abgrenzbar zu sein (Mittelwert: 87 ± 55 pg pro ml Serum). Ein Trend läßt sich wegen der geringen Probandenzahl allerdings nicht angeben.

3. 6. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom dominierenden psychopathologischen Syndrom

Betrachtet man die in Tabelle 10 (S. 34) vorgenommene Aufschlüsselung der Patientengruppen nach dem dominierenden psychopathologischen Syndrom (Vergleiche hierzu auch Abschnitt 2. 1. 1. und 2. 1. 2.!), so sind bei den Schizophrenen die Gruppen mit Patienten, bei denen als hervorstechendes Syndrom Angst bzw. Depression oder eine Denkstörung oder aber Feindseligkeit und Mißtrauen im Vordergrund standen, hoch signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden, was ebenfalls bei den depressiven Patienten mit starker Angstsymptomatik gilt. Keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe lassen sich für die schizophrenen Patienten nachweisen, bei denen Anergie oder abnorme Aktivierung vornehmlich die Symptomatik bestimmten. Auch die depressiv gehemmten Patienten unterscheiden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Allerdings waren die genannten Gruppen mit Probandenzahlen von fünf, sieben und vier Personen nicht so groß, daß mit deutlichen Signifikanzunterschieden zu rechnen war. Die Mittelwerte dieser Gruppen mit 83 ± 72, 67 ± 69 und 99 ± 29 pg pro ml Serum unterstreichen aber das Ergebnis der Signifikanzprüfung. Die depressiven Patienten, bei denen die Agitiertheit oder die somatischen Beschwerden im Vordergrund der Symptomatik standen, erreichten von der Probandenzahl her keinen statistisch verwertbaren Umfang.

TABELLE 10

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit vom dominierenden Syndrom

Krankheit	Syndrom**	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
S	1	68	± 51	39	$+^{+}_{+}$
S	2	83	± 72	5	≠
S	3	74	± 56	18	$+^{+}_{+}$
S	4	67	± 69	7	≠
S	5	47	± 47	22	$+^{+}_{+}$
D	1	99	± 29	4	≠
D	2	88	± 8	2	-
D	3	54	± 27	14	$+^{+}_{+}$
D	4	79	± 9	2	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

**
S1 ≙ Angst, Depression
S2 ≙ Anergie
S3 ≙ Denkstörung
S4 ≙ Aktivierung
S5 ≙ Feindseligkeit, Mißtrauen

D1 ≙ Depressive Hemmung
D2 ≙ Depressive Agitiertheit
D3 ≙ Angst
D4 ≙ Somatische Beschwerden

3. 7. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Die Aufschlüsselung der Patientengruppen nach der Dauer ihrer Erkrankung, die in neun Abschnitten mit möglicher Krankheitsdauer zwischen sieben Tagen und mehr als zwanzig Jahren vorgenommen wurde, wird in den Tabellen 11 (S. 36) und 12 (S. 37) vorgelegt. Außer den schizophrenen Patienten mit einer Krankheitsdauer zwischen acht und dreißig Tagen zeigen alle Patientengruppen, sofern es sich um statistisch verwertbare Gruppengrößen handelt, unabhängig von der Dauer ihrer Erkrankung eine signifikante bis hoch signifikante Erniedrigung im Vergleich zur Kontrollgruppe.

TABELLE 11

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der schizophrenen Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Krankheitsdauer	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
7 Tage	49	± 50	3	-
8 - 30 Tage	87	± 51	6	≠
31 Tage - 6 Monate	33	± 19	3	-
7 - 12 Monate	-	-	-	-
13 Monate - 2 Jahre	65	± 46	6	+
3 - 5 Jahre	79	± 61	21	+ +
6 - 10 Jahre	64	± 60	29	+ + +
11 - 20 Jahre	54	± 45	20	+ + +
mehr als 20 Jahre	56	± 47	10	+ + +

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

TABELLE 12

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der depressiven Patienten in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Krankheitsdauer	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
7 Tage	-	-	-	-
8 - 30 Tage	-	-	-	-
31 Tage - 6 Monate	40	± 40	2	-
7 - 12 Monate	111	± 31	2	-
13 Monate-2 Jahre	61	± 10	4	$+^{+}_{+}$
3 - 5 Jahre	70	± 31	3	-
6 - 10 Jahre	71	± 32	3	-
11 - 20 Jahre	60	± 30	8	$+^{+}_{+}$
mehr als 20 Jahre	32	± 0	1	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

3. 8. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von Art und Dauer der Medikation

3. 8. 1. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Medikation

Die Einteilung der Patientengruppen nach der Art ihrer Medikation ist aus den Tabellen 13 (S. 39) und 14 (S. 40) und ergänzend hierzu aus der Tabelle 15 (S. 41) zu ersehen. Dabei werden die mit Medikamenten aus einer bestimmten Medikamentengruppe, zum Beispiel die mit Neuroleptika behandelten (b) Patienten den nicht mit Medikamenten aus dieser Gruppe behandelten (Ø) Patienten gegenübergestellt. Insgesamt gibt es sieben derartige Medikamentengruppen, die in Tabelle 13 (S. 39) unter *** aufgelistet sind. Für die Medikamentengruppe VI wird noch eine weiterführende Aufschlüsselung in Tabelle 15 (S. 41) vorgelegt, da sich in dieser Gruppe Präparate mit sehr unterschiedlichen Charakteristika finden. Für alle Patientengruppen, auch für die mit Präparaten aus einer Medikamentengruppe nicht behandelten Patienten ist eine Signifikanzprüfung gegenüber den Kontrollen durchgeführt worden.

Diese Signifikanzprüfung zeigt in allen Fällen eine zumindest signifikante, meist aber hoch signifikante Erniedrigung der ß-Endorphin-Serumspiegel gegenüber den Kontrollen. Dabei gibt es nur eine Ausnahme. Die fünf schizophrenen Patienten, die nicht mit Neuroleptika behandelt wurden, unterscheiden sich nicht signifikant von den Kontrollen.

Zusätzlich zu der Signifikanzprüfung gegenüber den Kontrollpersonen wurde ermittelt, ob sich die mit Medikamenten aus einer bestimmten Medikamentengruppe behandelten Patienten signifikant von den nicht mit Medikamenten aus dieser Gruppe behandelten Patienten

TABELLE 13

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der schizophrenen Patienten in Abhängigkeit von der Medikation

Krankheit	Medikamentengruppe***	Art der Behandlung	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*	α**
S	I	b	62	± 53	93	+++	+++
S	I	∅	116	± 53	5	≠	
S	II	b	70	± 26	8	+++	≠
S	II	∅	65	± 56	90	+++	
S	III	b	80	± 67	17	+	≠
S	III	∅	62	± 51	81	+++	
S	IV	b	80	± 0	1	–	–
S	IV	∅	65	± 55	97	+++	
S	V	b	74	± 89	39	+++	≠
S	V	∅	67	± 53	59	+++	
S	VI	b	56	± 45	14	+++	≠
S	VI	∅	67	± 56	84	+++	
S	VII	b	76	± 38	5	+	≠
S	VII	∅	65	± 55	93	+++	

* bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

** bezogen auf die Gruppe der Patienten, die mit dem entsprechenden Medikament jeweils nicht behandelt wurden (∅))

***
I ≙ Neuroleptika
II ≙ Antidepressiva
III ≙ Ataraktika
IV ≙ Hypnotika
V ≙ Anti-Parkinson-Präparate
VI ≙ Herz- und Kreislaufpräparate
VII ≙ Sonstiges

TABELLE 14

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der depressiven Patienten in Abhängigkeit von der Medikation

Krankheit	Medikamentengruppe***	Art der Behandlung	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*	α**
D	I	b	88	± 6	3	-	-
D	I	⊭	61	± 35	20	+	
D	II	b	60	± 35	16	+	≠
D	II	⊭	75	± 27	7	+	
D	III	b	60	± 44	9	+	≠
D	III	⊭	67	± 25	14	+	
D	IV	b	61	± 32	14	+	≠
D	IV	⊭	69	± 35	9	+	
D	V	b	-	-	-	-	-
D	V	⊭	64	± 34	23	+	
D	VI	b	78	± 42	5	+	≠
D	VI	⊭	61	± 31	18	+	
D	VII	b	57	± 20	5	+	≠
D	VII	⊭	66	± 36	18	+	

* bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

** bezogen auf die Gruppe der Patienten, die mit dem entsprechenden Medikament jeweils nicht behandelt wurden (⊭))

***
I ≙ Neuroleptika
II ≙ Antidepressiva
III ≙ Ataraktika
IV ≙ Hypnotika
V ≙ Anti-Parkinson-Präparate
VI ≙ Herz- u. Kreislaufpräparate
VII ≙ Sonstiges

TABELLE 15

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Medikation mit Herz- und Kreislaufpräparaten (Medikamentengruppe VI.)

Krankheit	Medikamentengruppe**	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
S	1	72	± 66	3	-
S	2	52	± 40	8	$+^{+}+$
S	3	-	-	-	-
S	4	30	± 0	1	-
S	5	62	± 18	2	-
D	1	-	-	-	-
D	2	-	-	-	-
D	3	142	± 0	1	-
D	4	75	± 0	1	-
D	5	56	± 28	3	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

**
1 ≙ ß-Rezeptoren-Blocker
2 ≙ Antihypotonika
3 ≙ Antihypertonika
4 ≙ Koronardilatatoren
5 ≙ Digitalisglykoside

unterscheiden. Dazu wurde sowohl für die Gruppe der behandelten wie auch für die der unbehandelten Patienten mit dem in Abschnitt 2. 3. (S. 20) beschriebenen Verfahren die Normalverteilung nachgewiesen und die Signifikanz mit dem T-Test geprüft.

Nur die nicht mit Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten unterscheiden sich hoch signifikant von den mit Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten. Bei den mit Neuroleptika unbehandelten Patienten ist also keine Erniedrigung des ß-Endorphin-Serumspiegels gegenüber den Kontrollen festzustellen. Bei allen anderen Gruppen hingegen differieren die behandelten nicht von den unbehandelten Patienten.

3. 8. 2. Gehalt an ß-Endorphin im Serum der Patienten in Abhängigkeit von der Medikationsdauer mit Psychopharmaka

Bei der Prüfung, ob die Dauer der Medikation mit Psychopharmaka einen Einfluß auf die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels der Patienten hat, ergeben sich keine besonderen Befunde. Es wurden zehn Gruppen mit einer Medikationsdauer von einem Tag bis zu einer Medikationsdauer von mehr als zwanzig Jahren gebildet (Siehe Tabelle 16 (S. 43) und Tabelle 17 (S. 44)!). Alle diese Gruppen sind sowohl bei den schizophrenen wie auch bei den depressiven Patienten gegenüber den Kontrollpersonen signifikant bis hoch signifikant erniedrigt.

TABELLE 16

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der schizophrenen Patienten in Abhängigkeit von der Medikationsdauer

Medikationsdauer	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
1 Tag	57	± 12	2	-
2 - 7 Tage	49	± 38	16	$+^{+}+$
8 - 30 Tage	69	± 51	10	+ +
31 Tage - 6 Monate	25	± 5	2	-
7 - 12 Monate	-	-	-	-
13 Monate - 2 Jahre	61	± 48	7	+ +
3 - 5 Jahre	81	± 67	18	+ +
6 - 10 Jahre	77	± 66	20	+ +
11 - 20 Jahre	57	± 43	18	$+^{+}+$
mehr als 20 Jahre	59	± 39	5	+

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

TABELLE 17

Gehalt an ß-Endorphin im Serum der depressiven Patienten in Abhängigkeit von der Medikationsdauer

Medikationsdauer	ß-Endorphin-Gehalt im Serum (pg/ml Serum) $\bar{x}$	s	n	α*
1 Tag	-	-	-	-
2 - 7 Tage	-	-	-	-
8 - 30 Tage	-	-	-	-
31 Tage - 6 Monate	74	± 39	7	+ +
7 - 12 Monate	57	± 0	1	-
13 Monate - 2 Jahre	70	± 21	3	-
3 - 5 Jahre	58	± 32	2	-
6 - 10 Jahre	63	± 37	2	-
11 - 20 Jahre	60	± 32	7	+ + +
mehr als 20 Jahre	32	± 0	1	-

*bezogen auf die Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 127, s = 47, n = 29)

4. DISKUSSION

Einige Autoren fanden bei ihren Untersuchungen des ß-Endorphin-Liquorspiegels eine Erhöhung bei schizophrenen und in einigen Fällen auch bei depressiven Patienten (39, 41, 43, 49, 65). Diese Befunde führten zu Arbeitshypothesen über einen möglichen Zusammenhang zwischen gestörtem Endorphinstoffwechsel im Gehirn und psychotischen Syndromen (40 - 43, 63 - 65). Auch im Serum schizophrener Patienten wurden bei Versuchen mit einer Hämodialyse-Behandlung erhöhte ß-Endorphinspiegel gemessen (47). Diese Resultate konnten allerdings von anderen Untersuchern nicht reproduziert werden (48, 66). Zur Überprüfung der These von einem erhöhten ß-Endorphinspiegel im Serum oder Liquor psychotischer Patienten wurden auch eine Reihe von Untersuchungen mit dem Opiatantagonisten Naloxon gemacht. Er blockiert die Opiatrezeptoren, was eine Verbesserung der psychotischen Symptomatik bei erhöhten ß-Endorphinspiegeln herbeiführen müßte. Tatsächlich fanden einige Untersucher auch eine Reduktion der psychotischen Symptomatik (40, 45, 46, 64, 67). Allerdings ließen sich auch diese Ergebnisse nicht reproduzieren und andere Untersucher fanden keine Reaktion der psychotischen Symptomatik auf die Gabe von Naloxon, oder sie war so gering, daß sich eine zentrale Rolle des ß-Endorphin bei der Entstehung der Psychosen ausschließen läßt (64, 68 - 71). Auch mit ß-Endorphin selbst wurden bei Psychosen Therapieversuche unternommen. Die Resultate waren aber unterschiedlich (72 - 76).

Ein Problem in den meisten Arbeiten zu diesem Themenkreis ist die geringe Anzahl der untersuchten Probanden. Daher sollten in der vorliegenden Untersuchung mög-

lichst viele psychotische Patienten zur ß-Endorphin-Bestimmung im Serum herangezogen werden, um statistisch relevante Ergebnisse zu erzielen. Die Hauptschwierigkeit bei der Bestimmung des ß-Endorphins liegt jedoch in der unspezifischen Adsorption des (^{125}J)-ß-Endorphins an hochmolekulare Serumbestandteile, die in unbekanntem Ausmaß mit in die Messung eingeht. Es wurde durch die Berücksichtigung des ß-endorphinfreien Standardserums versucht, diesen Meßfehler zu korrigieren (Vergleiche hierzu Abschnitt 2. 2.: Radioimmunologische Bestimmung des Serumgehaltes an ß-Endorphin!). Der auf diese Weise von uns gefundene Mittelwert für die Kontrollgruppe liegt mit 127 ± 47 pg pro ml Serum genau in dem auch von anderer Seite an 11 gesunden Personen bei Verwendung desselben Verfahrens ermittelten Bereich (125 ± 29 pg pro ml Serum (77)). Trotzdem entschlossen wir uns, auf eine Berücksichtigung der Absolutwerte zu verzichten. Es ging uns vorrangig um den Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit psychotischen Patienten und dem Normalkollektiv. Ein systematischer Fehler betrifft dann alle Gruppen gleichermaßen, wodurch bei einem Vergleich trotz dieses Fehlers relevante Ergebnisse zu erzielen sind, falls alle Gruppen, wie in unserem Fall geschehen, mit derselben Methode untersucht werden.

Eine Erhöhung des ß-Endorphin-Serumspiegels bei schizophrenen oder depressiven Patienten gegenüber einem Kollektiv von gesunden Personen konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Trotz einer erheblichen Streuung der Werte in allen untersuchten Gruppen lagen die Mittelwerte der beiden Gruppen mit psychotischen Patienten um 50 % niedriger als der Mittelwert der Kontrollgruppe. Dabei sind die von uns gefundenen Werte in etwa mit den von Emrich et al. publizierten Endorphinkonzentrationen im Serum schizophrener Patienten vergleichbar (78). Ross et al. fanden bei ihrer Untersuchung an 98 schizophrenen Patienten keine signifikanten Unter-

schiede des ß-Endorphin-Serumgehaltes im Vergleich zu einem Kollektiv gesunder Vergleichspersonen (79).

Lebensalter, Geschlecht und Krankheitsdauer hatten nach unseren Befunden keinen Einfluß auf die Höhe des ß-Endorphinspiegels im Serum (Vergleiche Abschnitt 3.: Ergebnisse!). Bei der Zuordnung der Patienten zu den ICD-Diagnosen zeigten nur die schizophrenen Rest- und Defektzustände (ICD-Nr.: 2956) keine Erniedrigung gegenüber der Kontrollgruppe. Ob ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer schizophrenen Erkrankung und dem ß-Endorphin-Gehalt im Serum besteht, läßt sich nicht eindeutig feststellen. Unsere Befunde würden am ehesten dafür sprechen, daß Patienten mit einer stärker ausgeprägten schizophrenen Symptomatik niedrigere ß-Endorphin-Serumspiegel aufweisen. Ein derartiger Trend ist bei den depressiven Patienten nicht zu beobachten. Auch die Aufschlüsselung der Patienten nach dem dominierenden psychopathologischen Syndrom läßt sich nicht eindeutig interpretieren. Hier zeigten besonders die Patienten mit den dominierenden Syndromen 'Angst', 'Depression', 'Denkstörung' und 'Feindseligkeit/Mißtrauen' eine starke Tendenz zu erniedrigten ß-Endorphin-Serumspiegeln gegenüber der Kontrollgruppe. Darüberhinaus kann vermutet werden, daß Neuroleptika die ß-Endorphin-Konzentration im Serum senken. Der Mittelwert der von uns untersuchten, nicht mit Neuroleptika behandelten Patienten unterscheidet sich nämlich nicht von dem der Kontrollgruppe. Auch Lindström et al. und Rimon et al. haben im Liquor von schizophrenen Patienten vor der Behandlung mit Neuroleptika höhere Endorphinkonzentrationen gemessen als unter der Therapie mit Neuroleptika (41, 80). Van Kamen et al. fanden im Liquor von 35 unbehandelten schizophrenen Patienten ähnlich hohe ß-Endorphinspiegel wie bei gesunden Kontrollpersonen (81). Die geringe Anzahl der von uns untersuchten, neuroleptisch behandelten, depressiven Patienten verhinderte

eine Überprüfung dieses Sachverhaltes in ihrem Falle. Allerdings ist der Mittelwert der nicht mit Neuroleptika behandelten, depressiven Patienten im Gegensatz zu der gleichen Gruppe bei den Schizophrenen gegenüber den Kontrollen signifikant erniedrigt. In jedem Falle ist es wichtig, die Bedeutung, die die Neuroleptika für die Höhe des ß-Endorphinspiegels im Serum oder im Liquor haben, in weiteren Untersuchungen genauer zu klären.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß eine Erhöhung des ß-Endorphin-Serumspiegels weder bei den depressiven noch bei den schizophrenen Patienten zu beobachten ist. Dies bestätigen auch andere Autoren in der letzten Zeit (76, 78 - 82). Die von uns gefundene Erniedrigung des ß-Endorphin-Serumspiegels in den Gruppen mit psychotischen Patienten muß mit Vorsicht bewertet werden, da wir uns mit den ermittelten Werten an der unteren Nachweisgrenze bewegen. Das gilt auch für die Tendenz zu verstärkt erniedrigten ß-Endorphin-Serumspiegeln bei bestimmten Ausprägungsformen und vor allem bei stärkerem Ausprägungsgrad der Erkrankung. Bevor sich hierzu aber weitere Überlegungen anstellen lassen, ist die Rolle, die die Medikation insbesondere mit Neuroleptika für die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels spielt, genau abzuklären, denn ihr Einfluß scheint erheblich zu sein.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 98 schizophrenen Patienten, 23 depressiven Patienten und 29 Kontrollpersonen wurde der ß-Endorphin-Serumspiegel radioimmunologisch bestimmt. Die im Serum zu beobachtende unspezifische Bindung des Neuropeptids an hochmolekulare Substanzen wurde dabei durch Verwendung eines ß-endorphinfreien Standardserums berücksichtigt. Die ICD-Diagnosen, die Krankheitsdauer, die Medikation und die Dauer der medikamentösen Behandlung wurden dokumentiert. Der psychopathologische Befund wurde mit Hilfe der BPRS- und der HAMD-Skala beurteilt.

Bei den Kontrollpersonen ergab sich ein mittlerer ß-Endorphin-Gehalt von 127 ± 47 pg pro ml Serum. Im Vergleich dazu war der mittlere ß-Endorphin-Gehalt sowohl bei den schizophrenen Patienten mit 65 ± 54 pg pro ml Serum als auch bei den depressiven Patienten mit 64 ± 34 pg pro ml Serum hoch signifikant erniedrigt.

Alter und Geschlechtszugehörigkeit hatten keinen Einfluß auf die Höhe des ß-Endorphin-Serumspiegels. Bei den ICD-Diagnose-Untergruppen waren nur die schizophrenen Rest- und Defektzustände (ICD-Nr.: 2956) gegenüber den Kontrollen nicht signifikant erniedrigt. Während zwischen dem mittleren ß-Endorphin-Gehalt der Kontrollpersonen und dem der schizophrenen Patienten mit einem Gesamtrohwert von 31 - 35 Punkten auf der BPRS-Skala keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, wurden für die schizophrenen Patienten mit einem Gesamtrohwert von 36 - 70 Punkten auf der BPRS-Skala im Vergleich zu den Gesunden signifikant niedrigere mittlere ß-Endorphin-Serumspiegel gemessen. Die 5 schizophrenen Patienten ohne neuroleptische Behandlung wiesen im

Vergleich zu den Kontrollpersonen keine signifikante Differenz des ß-Endorphin-Serumspiegels auf. Bei den neuroleptisch behandelten Patienten hatte die Dauer der medikamentösen Therapie keinen Einfluß auf die ß-Endorphinkonzentration im Serum.

Diese Resultate ergeben zumindest keine Hinweise auf einen erhöhten ß-Endorphin-Gehalt im Serum schizophrener und depressiver Patienten. Dabei ist nicht auszuschließen, daß die gefundene Erniedrigung des ß-Endorphin-Serumspiegels mit der neuroleptischen Medikation in Verbindung steht.

ANHANG

Lfd. Nr. _____

NAME _____

VORNAME _____

ALTER _____

GESCHLECHT (m/w) _____

GEBURTSORT _____

ICD Nr. _____

ZAHL DER STATIONÄREN BEHANDLUNGEN _____

KRANKHEITSDAUER (Jahr/Monat) _____

DAUER DER MEDIKATION _____

JETZIGE MEDIKAMENTE _____

_____

_____

_____

_____

Brief Psychiatric Rating Scale
Kurze Psychiatrische Beurteilungs-Skala
Fremdbeurteilungs-Skala (F)

Autoren
OVERALL, J. E. and GORHAM, D. R.

Beschreibung und Hinweise zur Anwendung
Die BPRS ging als Kurzform aus zwei wesentlich umfangreicheren Skalen hervor: aus der MSRPP (Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients. LORR et al. 1953) und der IMPS (Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale. LORR et al. 1963 bzw. 1966; siehe auch vorliegendes Booklet).

Mit aufwendiger Konstruktionsarbeit (multivariate Techniken und Expertenratings) und aufbauend auf relativ umfangreichen psychiatrischen Beurteilungssystemen wurden von OVERALL und GORHAM (1962) Symptomkomplexe gebildet, die vom Diagnostiker nach dem Stärkegrad ihres Vorhandenseins auf 7-stufigen Skalen eingeschätzt werden.

Als Beurteiler kommen Psychiater und Psychologen infrage. Zur Erhöhung der Reliabilität der Urteile wird die Zusammenarbeit von 2 Klinikern empfohlen, von denen der eine vorrangig die Interviewführung betreibt, während der andere sich um ergänzende Klärungen bemüht. Beide sollten ihre Urteile unabhängig voneinander abgeben; diese können dann additiv zusammengefaßt werden.
Die Grundlage für die Beurteilung bildet ein ca. 18-minütiges Interview mit einer 3-minütigen einleitenden Kontaktherstellung, 10-minütiger nicht-direktiver Interaktion und abschließender 5-minütiger direkter Befragung. Zumeist geben die Patienten während der nicht-direktiven Phase genügend Aufschlüsse für die Beurteilung; andernfalls muß die 5-minütige Befragung die erforderlichen Informationen sichern. Die anschließende Beurteilung dauert rund 3 Minuten.

Zeitlicher Bezugsrahmen der Beurteilung
Der zeitliche Bezugsrahmen der Beurteilung umfaßt im Maximalfall die Zeitspanne seit der letzten Bewertung. Handelt es sich um ein Ersatzgespräch, wird ein Beurteilungszeitraum von einer Woche empfohlen.

Indikationen
Die Skala wurde in erster Linie für erwachsene hospitalisierte Patienten aus dem Bereich der Psychiatrie (vorwiegend Schizophrene) entwickelt. Im Ambulanzbereich kann sie ebenfalls eingesetzt werden.

Eignung zur Meßwiederholung
Die Skala eignet sich für Verlaufsbeschreibungen. Anzahl und Abstände der Meßwiederholungen stehen im Ermessen des Untersuchers.

Aufbau
Die Skala besteht aus insgesamt 18 Items (Symptomkomplexen). Jeder Symptomkomplex, der durch einen umfassenden Begriff charakterisiert ist, wird durch eine Reihe von darunter subsummierbaren Symptomen präzisiert. Auch werden z. T. erklärende Instruktionen gegeben.
Bei jedem Symptomkomplex ist auf einer 7-stufigen Skala zu urteilen:

1 ≙ „nicht vorhanden"
2 ≙ „sehr gering"
3 ≙ „gering"
4 ≙ „mäßig"
5 ≙ „mäßig stark"
6 ≙ „stark"
7 ≙ „extrem stark"

Auswertung
Der Gesamt-Rohwert (Summation aller Punktenwerte—Score 6) kann als Ausmaß der psychischen Gestörtheit interpretiert werden. Er bietet sich an für Verlaufsbeschreibungen und den Vergleich von unterschiedlich behandelten Gruppen.
Aufgrund faktorenanalytischer Studien, die sich auf 3596 Patienten mit der Diagnose Schizophrenie beziehen, wurde 1974 die folgende Faktorenstruktur (OVERALL and GORHAM 1976, 160f) mit insgesamt 5 Faktoren bzw. Faktoren-Faktorenwerten (Scores 1–5) entwickelt:

1. ANDP: (Score 1)	Angst/Depression (Anxiety/Depression; 4 Items; Nr. 1, 2, 5, 9)
2. ANER: (Score 2)	Anergie (Anergia); 4 Items; Nr. 3, 13, 16, 18)
3. THOT: (Score 3)	Denkstörung (Thought Disturbance; 4 Items; Nr. 4, 8, 12, 15)
4. ACTV: (Score 4)	Aktivierung (Activation; 3 Items; Nr. 6, 7, 17)
5. HOST: (Score 5)	Feindseligkeit/Mißtrauen (Hostile-Suspiciousness; 3 Items; Nr. 10, 11, 14)

Von den gemäß der Faktorenanalyse zu einer jeden Subskala (Dimension) zusammenfaßbaren Items werden die Item-Punktwerte (Item-scores) aufaddiert. Diese Summen kann man als Punktwerte für statistische Auswertungen verwenden. Man kann diese Summen aber auch durch die Anzahl der Items in der betreffenden Subskala dividieren, wie es oft in USA gemacht wird. Dabei entsteht pro Dimension ein mittlerer Itemscore. Ob man mit den Summenwerten oder den Mittelwerten arbeitet, ist ohne Einfluß auf die Ergebnisse statistischer Auswertungen.
Bei Handauswertung trägt man die verschiedenen Scores in die dafür vorgesehenen Score-Kästchen unten auf der 2. Skalenseite ein.

Normen
Keine Angaben

Reliabilität
Das Gesamt aller Interraterreliabilitätskoeffizienten liegt für die Item-Skalen zwischen .52 und .90 (83 oder 112 Patienten). In einer neueren Untersuchung (CICCHETTI and AIVANO 1976) ergaben sich Reliabilitätskoeffizienten zwischen .87 und .97.

Validität
Es existiert eine Reihe von Untersuchungen unterschiedlicher Art mit deutlichen Hinweisen auf die Konstruktvalidität und die kriterienbezogene Validität (z. B. eine Korrelation von .93 zwischen BPRS-Gesamt-Rohwert und der wesentlich ausführlicheren MSRPP von LORR).

Bezugsquelle
CIPS

Literatur
CICCHETTI, D. V. and AIVANO, S. L.:
The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Revisited: Further Evidence of Its Utility. Paper presented at Joint Meetings of the American Statistical Association. Boston, Massachusetts, August 27, 1976.

LORR, M.; JENKINS, R. L. and HOLSOPPLE, J. Q.:
Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients. Hospital Form. Veterans Administration Technical Bulletin 1953, **43**, 10–507

LORR, M.; KLETT, C. J.; McNAIR, D. M. and LASKY, J. J.:
Manual: Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale. Consulting Psychologists Press. Palo Alto, California 1963

LORR, M. and KLETT, C. J.:
Inpatient Multidimensional Psychiatric-Scale. Consulting Psychologists Press. Ed. Palo Alto, California 1966

OVERALL, J. E.:
The Brief Psychiatric Rating Scale in Psychopharmacology Research. In: UNIVERSITY OF TEXAS (Ed.): Psychometric Laboratory Reports. Galveston 1972, June, **29**

OVERALL, J. E. and GORHAM, D. R.:
The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol. Rep. 1962, **10**, 799–812

OVERALL, J. E. and GORHAM, D. R.:
06-BPRS. Brief Psychiatric Rating Scale. In: GUY, W. and BONATO, R. R. (Eds.): Manual for the ECDEU Assessment Battery. 2. Rev. Ed. Chevy Chase, Maryland 1970, 06–1 – 06–19

OVERALL, J. E. and GORHAM, D. R.:
047 BPRS. Brief Psychiatric Rating Scale. In: GUY, W. (Ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland 1976, 157–169

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 Initialen des Patienten

Ausfülldatum: Tag 24 25 | Monat 26 27 | Jahr 28 29 | Stunde (Uhrz.) 30 31 | Rater-Nr. 32 | Formblatt-Nr. 33 34 | Karten-nummer 35

Unterschrift des Untersuchers

CIPS

Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum

BPRS

Brief Psychiatric Rating Scale

Anleitung
Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! **Bitte alle Feststellungen beantworten!**

nicht vorhanden | sehr gering | gering | mäßig | mäßig stark | stark | extrem stark

1. Körperbezogenheit
Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Gesundsein. Bewerten Sie, in welchem Ausmaß physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig ob ein realer Grund für die Klagen besteht oder nicht.

1 2 3 4 5 6 7

2. Angst
Besorgnis, Befurchtungen, Überbesorgnis in bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrmechanismen auf Angst geschlossen werden.

1 2 3 4 5 6 7

3. Emotionale Zurückgezogenheit
Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen Sie lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend mißlingt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.

1 2 3 4 5 6 7

4. Zerfall der Denkprozesse
Grad, bis zu dem der Denkprozeß verworren, inkoharent oder zerfahren ist. Bewerten Sie nur die Integration der verbalen Äußerungen, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seinem eigenen Denkvermögen hat.

1 2 3 4 5 6 7

5. Schuldgefühle
Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Verhalten. Bewerten Sie das subjektive Schulderleben aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.

1 2 3 4 5 6 7

6. Gespanntheit
Körperlich motorische Anzeichen für Gespanntheit „Nervosität" und allgemein erhöhte Aktivitat. Bewerten Sie nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschilderte subjektive Erleben des Patienten.

1 2 3 4 5 6 7

7. Maniriertheit, Affektiertheit, Positur
Auffälligkeiten der Psychomotorik, unübliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen" heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormität des Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte motorische Aktivität.

1 2 3 4 5 6 7

8. Größenideen
Überhohte Selbsteinschätzung, Überzeugung, in Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fahigkeiten zu sein. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.

1 2 3 4 5 6 7

9. Depressive Stimmung
Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den Grad der Mutlosigkeit. Ziehen Sie keine Rückschlusse auf Grund von depressiven Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körperlichen Beschwerden.

1 2 3 4 5 6 7

10. Feindseligkeit
Animosität, Geringschätzung, Feindseligkeit, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation.
Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feindseligkeit geschlossen werden. Das Verhalten dem Interviewer gegenüber ist unter 14 (mangelnde Kooperation) zu bewerten.

1 2 3 4 5 6 7

11. Mißtrauen, paranoide Inhalte
Überzeugung (wahnhaft oder in anderer Weise), daß andere jetzt oder früher boswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewerten Sie nur solche Verdachtigungen, die aufgrund entsprechender Äußerungen nach wie vor bestehen, gleichgültig ob sie frühere oder derzeitige Situationen betreffen.

1 2 3 4 5 6 7

12. Halluzinationen
Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize. Bewerten Sie nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich – so wie sie beschrieben werden – deutlich vom Denken und der Vorstellung Normaler abheben.

BPRS

Brief Psychiatric Rating Scale
Seite 2

nicht vorhanden | sehr gering | gering | mäßig | mäßig stark | stark | extrem stark

13. Motorische Verlangsamung
Verminderung des Energieniveaus, sichtbar an verlangsamten Bewegungen.
Bewerten Sie nur das beobachtete Verhalten des Patienten und nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

14. Unkooperatives Verhalten
Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorbehalte und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer und auf die Interviewsituation. Beurteilen Sie nicht Äußerungen über ablehnendes oder unkooperatives Verhalten außerhalb der Interviewsituation.

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

15. Ungewöhnliche Denkinhalte
Ungewöhnliche, seltsame, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse (formale Denkstörungen sind unter 4 berücksichtigt).

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

16. Affektive Abstumpfung, Verflachung
Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

17. Erregung
Gesteigerte Emotionalität, Agitation, erhöhte Reagibilität.

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

18. Orientierungsstörungen
Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit, Personen, Örtlichkeiten oder Zeit zuzuordnen.

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Score 1 | Score 2 | Score 3 | Score 4 | Score 5 | Score 6

Hamilton Depression Scale
(Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression)
Hamilton-Depressions-Skala
Fremdbeurteilungs-Skala (F)

Autor
HAMILTON, M.

Beschreibung und Hinweise zur Anwendung
Es handelt sich um eine Fremdbeurteilungs-Skala zur quantifizierten Beurteilung depressiver Patienten. Aufgrund eines Interviews schätzt der Diagnostiker bei 21 Symptomen den Schweregrad ein. Bei der Beurteilung können auch zusätzliche Informationen von Verwandten, Freunden, Pflegepersonen etc. berücksichtigt werden. Solche Angaben werden insbesondere dann erforderlich, wenn Zweifel an der Exaktheit der Mitteilungen des Patienten bestehen.
Im Interview sollte der Patient ohne Druck das mitteilen können, was er sagen möchte. Direkt oder gleichförmig gestellte Fragen sind dementsprechend soweit wie möglich zu vermeiden. Das Interview sollte gewöhnlich 30 min betragen.

Es ist hilfreich, nähere Einzelheiten über den Patienten und seine Symptome erst in einem Zweitinterview zu klären. So bleibt im ersten Gespräch mehr Zeit dafür, eine Vertrauensgrundlage herzustellen, die es dem Patienten leichter macht, über sich und ihm peinliche Symptome frei zu sprechen.

Zur Erhöhung der Reliabilität der Urteile wird von HAMILTON (1967) pro Interview die Zusammenarbeit von 2 erfahrenen Klinikern empfohlen, von denen der eine vorrangig das Interview führt und der andere ergänzende Fragen am Ende des Gesprächs stellt. Beide sollten dann unabhängig voneinander ihre Einschätzungen vornehmen. Eine gemeinsame Diskussion der Beurteiler über etwaige Diskrepanzen in ihren Bewertungen kann sich daran anschließen. Urteilsdifferenzen von 1 Punkt pro Item sind unerheblich. Ein Unterschied von 2 Punkten verlangt hingegen eine eingehende Erörterung. Für den Gesamt-Rohwert beträgt die übliche Differenz zwischen den beiden Bewertungen kaum mehr als 2 Punkte, die höchstzulässige 4 Punkte. Erfahrungsgemäß führt ein gemeinsames Vorbereitungstraining bei etwa 12 Patienten zu weitgehender Übereinstimmung in den Bewertungsmaßstäben.

Zeitlicher Bezugsrahmen der Beurteilung
Da die Skala die Stärke der Symptome messen soll, und zwar unabhängig von kleineren Schwankungen, ist nach dem Zustand in den vergangenen Tagen oder während der letzten Wochen zu fragen.

Indikationen
HAMD ist bei Erwachsenen mit depressiver Symptomatologie indiziert.

Eignung zur Meßwiederholung
Das Verfahren wurde wiederholt zu Verlaufsbeschreibungen herangezogen.
Die Ergebnisse von BAUMANN (1976) scheinen dies zu rechtfertigen, da die Symptomkonfigurationen über die Zeit (von zumindest 20 Tagen) relativ konstant bleiben ($r \geqslant 0.86$).
Meßwiederholungen in Abständen von mindestens 7 Tagen erscheinen sinnvoll zur Beschreibung von Depressionsverläufen mit der Skala.
Bei Wiederholungsuntersuchungen sind Fragen nach Änderungen des Zustandes seit dem letzten Interview zu vermeiden. Es sollte auch darauf geachtet werden, daß bei jeder Untersuchung neue Formulare verwendet und nicht etwa alte Fragebögen offen ausgebreitet werden.

Aufbau
Die ursprüngliche Skala aus 17 Symptomen (HAMILTON 1960) wurde inzwischen erweitert auf 21 Symptome, bei einem Symptom (Item 18, Tagesschwankungen) sind jedoch 2 Aspekte zu beurteilen, so daß von dem Diagnostiker 22 Urteile gefordert werden. Bei Item 16 (Gewichtsverlust) gibt es 2 mögliche Informationsquellen: a) Schilderung des Patienten, b) gemessenes Körpergewicht.

Bei 17 Items sind die Symptomschweregrade operational definiert, wodurch der Beurteiler angewiesen wird, die Schweregradeinschätzung aufgrund beschriebener inhaltlicher, stimmlicher, mimischer, gestischer oder sonstiger Auffälligkeiten vorzunehmen, während bei den restlichen 5 Urteilen subjektiv zwischen den Extremmöglichkeiten „nicht vorhanden" bis „schwer" oder „extrem schwer" zu urteilen ist. Bei 9 Items (Nr.: 1, 2, 3, 7, 8, 10, 11, 15, 19) steht dem Urteiler eine 5-stufige Skala (0 bis 4) zur Verfügung, während bei Item 20 (Paranoide Symptome) eine 4-stufige Urteilsskala vorgegeben ist und bei den restlichen 11 Urteilen 3 Skalenkategorien existieren.

Auswertung
Sofern 2 Kliniker unabhängig voneinander ihre Beurteilungen vornehmen, werden pro Symptom ihre Urteilswerte addiert. Wird die Einschätzung nur von einem Diagnostiker vorgenommen, so sind seine Urteilswerte mit 2 zu multiplizieren, wenn Vergleichbarkeit zu doppelt beurteilten Patienten und zu Normwerten (HAMILTON 1967) hergestellt werden soll.
Der Gesamt-Rohwert aus den ersten 17 (ursprünglichen) Items, aus allen 21 Items der vorliegenden Version oder aus einer erweiterten Form von 24 Items ist vertretbar und gerechtfertigt (Baumann, 1976).
Bei der Ermittlung des Gesamt-Rohwertes (Score 1) ist darauf zu achten, daß von Item 18 nur die Schätzung zu Teil b einbezogen wird.

Zwischen dieser Möglichkeit der globalen Betrachtung unter Verwendung des Gesamt-Rohwertes einerseits und der reinen Auswertung auf Itemebene andererseits existiert die Möglichkeit, aufgrund faktorenanalytischer Ergebnisse Faktorenwerte (factor scores) zu bilden (HAMILTON 1967) oder die Punktwerte der Items, die in einem benennbaren Faktor hoch laden, additiv zu Subskalen zusammenzufassen. Die Ergebnisse faktorenanalytischer Studien rechtfertigen über eine eindimensionale Betrachtung hinaus Lösungen von 2 Faktoren (BAUMANN 1976) bis 6 Faktoren (HAMILTON 1967, CLEARY und GUY 1975), wobei zumindest 2 Faktoren der amerikanischen Analyse an 480 Patienten mit neurotischer Depression als Artefakte aufzufassen sind: Faktor 2 (Gewichtsverlust), in dem die Items 16a (Gewichtsverlust aus Schilderung des Patienten) und 16b (Gewichtsverlust durch Wiegungen ermittelt), und Faktor 4 (Tagesschwankungen), in dem die beiden Teile des Item 18 laden.
Die Möglichkeit, Faktorenwerte zu bilden, bot sich bereits aufgrund der 1. Faktoranalyse an 59 männlichen Patienten (HAMILTON 1960) an mit den Skalen „depressive Hemmung" (Items 1, 2, 8, 17), „depressive Agitiertheit" (Items 4, 9, 12, 16), „Angst" (Items 9, 10, 11, 14) und einer Skala, die man „somatische Beschwerden" nennen könnte (Items 11, 13, 14, 5). Weitere Faktorenanalysen mit davon abweichenden Faktorenzahlen und Unterschieden in den Faktorenstrukturen bei männlichen (N = 152) gegenüber weiblichen (N = 120) Patienten (HAMILTON 1967) lassen auch bei der HAMD die allgemein bekannte Labilität faktorenanalytischer Ergebnisse erkennen. Gegenüber den Faktorenstrukturen aus englischsprachigen Interviews (HAMILTON 1960; HAMILTON 1967) könnten sich im deutschsprachigen Raum durchaus andere Faktoren ergeben, die für eine adäquate Auswertung auf Syndromebene etwas andere Itemszusammenfassungen nahelegen (BAUMANN 1976).

Normen
Die von HAMILTON (1967) vorgeschlagene Auswertung führt zu T-Normen; aus verschiedenen Gründen sind diese jedoch mit Sicherheit nicht auf deutsche Verhältnisse übertragbar.

Reliabilität
Die Interraterreliabilität für den Gesamtwert von .90, die HAMILTON (1960) bei 59 durch 2 Psychiater eingeschätzten männlichen Patienten fand, und die von .89, die WALDRON and BATES (1965) bei 53 weiblichen Depressiven aufdeckten, sprechen ebenso wie die zwischen .35 und .83 liegenden Itemreliabilitäten (MICHAUX et al. 1967) für eine hinreichende Zuverlässigkeit des Verfahrens.

Die Reliabilitäten, im Sinne von innerer Konsistenz und durch den Alpha-Koeffizienten von CRONBACH ausgedrückt, liegen für die beiden von BAUMANN (1976) ermittelten Faktoren je nach Untersuchungszeitpunkt (vor, nach 10 oder 20 Tagen Behandlung) und je nach Anzahl der Items (ursprünglich 17 oder erweiterte Form mit 24 Items) zwischen 0.73 und 0.91.

Validität
Inhaltliche Validität: die Tatsache, daß die allgemein zum Krankheitsbild der Depression zu zählenden Symptome in der Skala enthalten sind und die Skala aufgrund der Erfahrung mit depressiven Patienten erstellt wurde, spricht für eine inhaltliche Validität.
Kriterienbezogene-Validität: sie wurde von WELNER (1972) durch die Korrelation von r = .48 zu einer Globalskala (Schweregrad der Depression) mit 5 Stufen aufgezeigt. Ergänzende Hinweise zur Validität ergeben sich praktisch aus vielen Antidepressivastudien, wo unter Behandlung die mittleren Gesamt-Rohwerte abnehmen und Ausdruck der allgemein beobachteten Zustandsverbesserungen sind.

Bemerkungen
Die Skala hat sich in zahlreichen Antidepressivastudien bewährt. Weitere Untersuchungen zur faktoriellen Struktur der 21-Item-Skala, zur Reliabilität im Sinne von innerer Konsistenz, zur Validität und zur Gewinnung von Normen für den deutschsprachigen Raum sollten in Angriff genommen werden.

Bezugsquelle
CIPS

Literatur
BAUMANN, U.:
Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depressions-Skala. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1976, **222**, 359–375

HAMILTON, M.:
A Rating Scale for Depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960, **23**, 56–62

HAMILTON, M.:
Development of a Rating Scale for Primary Depressive. Illness. Brit. J. Soc. Clin. Psychol. 1967, **6**, 278–296

HAMILTON, M.:
08–HAM. Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression. In: GUY, W. and BONATO, R. R. (Eds.): Manual for the ECDEU Assessment Battery. 2. Rev. Ed. Chevy Chase, Maryland 1970, 08–1 – 08–9

HAMILTON, M.:
049 HAMD. Hamilton Depression Scale. In: GUY, W. (Ed.): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland 1976, 179–192

MICHAUX, M. H., ZWAAG, L. V. and KURLAND, A. A.:
Dimensions of Manifest Depression in Newly Hospitalized Patients. British Journal of Psychiatry 1967, **113**, 981–986

WALDRON, J. and BATES, T. J. N.:
The Management of Depression in Hospital: A Comparative Trial of Desipramine and Imipramine. British Journal of Psychiatry 1965, **111**, 511–516

WELNER, J.:
Eine internationale multizentrische Doppelblindprüfung eines neuen Antidepressivums. In: KIELHOLZ, P. (Ed.): Depressive Zustände. Bern-Stuttgart-Wien, 1972, 209–219

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 Initialen des Patienten

Ausfülldatum Tag 24 25 | Monat 26 27 | Jahr 28 29 | Stunde (Uhrz.) 30 31 | Rater-Nr. 32 | Formblatt-Nr. 33 34 | Karten-nummer 35

Unterschrift des Untersuchers

CIPS

Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum

HAMD

Hamilton Depression Scale

Anleitung
Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)

- Keine [0]
- Nur auf Befragen geäußert [1]
- Vom Patienten spontan geäußert [2]
- Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) [3]
- Patient druckt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus [4]

2. Schuldgefühle

- Keine [0]
- Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben [1]
- Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden" [2]
- Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn [3]
- Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen [4]

3. Suizid

- Keiner [0]
- Lebensüberdruß [1]
- Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod [2]
- Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten [3]
- Suizidversuche (jeder ernste Versuch ≙ 4) [4]

4. Einschlafstörung

- Keine [0]
- Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) [1]
- Regelmäßige Einschlafstörung [2]

5. Durchschlafstörung

- Keine [0]
- Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf [1]
- Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung) [2]

6. Schlafstörungen am Morgen

- Keine [0]
- Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen [1]
- Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen [2]

7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten

- Keine Beeinträchtigung [0]
- Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend. [1]
- Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen. [2]
- Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. [3]
- Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. [4]

8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

- Sprache und Denken normal [0]
- Geringe Verlangsamung bei der Exploration [1]
- Deutliche Verlangsamung bei der Exploration [2]
- Exploration schwierig [3]
- Ausgeprägter Stupor [4]

9. Erregung

- Keine [0]
- Zappeligkeit [1]
- Spielen mit den Fingern, Haaren usw. [2]
- Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können [3]
- Händeringen, Nägelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw. [4]

10. Angst – psychisch

- Keine Schwierigkeit [0]
- Subjektive Spannung und Reizbarkeit [1]
- Sorgt sich um Nichtigkeiten [2]
- Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert [3]
- Ängste werden spontan vorgebracht [4]

11. Angst – somatisch
Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krampfe, Aufstoßen) – Kardiovasculäre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen

- Keine [0]
- Geringe [1]
- Mäßige [2]
- Starke [3]
- Extreme (Patient ist handlungsunfähig) [4]

© CIPS, 1977

HAMD

Hamilton Depression Scale
Seite 2

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale

keine [0]

Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen [1]

Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate [2]

13. Körperliche Symptome – allgemeine

Keine [0]

Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf, Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit [1]

Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen [2]

14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.

Keine [0]

Geringe [1]

Starke [2]

15. Hypochondrie

Keine [0]

Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen) [1]

Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit [2]

Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. [3]

Hypochondrische Wahnvorstellungen [4]

16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)

a. Aus Anamnese

Kein Gewichtsverlust [0]

Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit [1]

Sicherer Gewichtsverlust laut Patient [2]

b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust

weniger als 0,5 kg/Woche [0]

mehr als 0,5 kg/Woche [1]

mehr als 1 kg/Woche [2]

17. Krankheitseinsicht

Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist [0]

Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück [1]

Leugnet Krankheit ab [2]

18. Tagesschwankungen

a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≙ keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.

Keine Tagesschwankungen [0]

Symptome schlimmer am Morgen [1]

Symptome schlimmer am Abend [2]

b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (≙ keine) an.

Keine [0]

Gering [1]

Stark [2]

19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen

Keine [0]

Gering [1]

Mäßig [2]

Stark [3]

Extrem (Patient ist handlungsunfähig) [4]

20. Paranoide Symptome

Keine [0]

Mißtrauisch [1]

Beziehungsideen [2]

Beziehungs- und Verfolgungswahn [3]

[ ]

21. Zwangssymptome

Keine [0]

Gering [1]

Stark [2]

[ ]

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Score 1

[ ][ ]

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Kosterlitz, H. W., Watt, A. J.: Kinetic parameters of narcotic agonists and antagonists with particular reference to N-allylnoroxymorphone (naloxone). Br. J. Pharmacol., 33 (1968), 266 - 276

(2) Kosterlitz, H. W., Waterfield, A. A.: In Vitro models in the study of structure-activity relationships of narcotic analgesics. Annu. Rev. Pharmacol., 15 (1975), 29 - 47

(3) Hughes, J., Kosterlitz, H. W., Leslie, F. M.: Characterisation of receptors mediating inhibition of noradrenaline release by morphine in the mouse vas deferens. Br. J. Pharmacol., 53 (1975), 371 - 381

(4) Pert, C. B., Snyder, S. H.: Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. Science, 179 (1973), 1011 - 1014

(5) Simon, E. J., Hiller, J. M., Edelman, J.: Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (^{3}H)-etorphine to rat brain homogenate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70 (1973), 1947 - 1949

(6) Terenius, L.: Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. Acta Pharmacol. Toxicol., 33 (1973), 377 - 384

(7) Terenius, L., Wahlström, A.: Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. Acta Physiol. Scand., 94 (1975), 74 - 81

(8) Terenius, L., Wahlström, A.: Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. Life Sci., 16 (1975), 1759 - 1764

(9) Pasternak, G. W., Simantov, R., Snyder, S. H.: Characterisation of an endogenous morphine-like factor (enkephalin) in mammalian brain. Mol. Pharmacol., 12 (1976), 504 - 513

(10) Hughes, J.: Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res., 88 (1975) 295 - 308

(11) Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A., Morris, H. R.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. Nature, 258 (1975), 577 - 579

(12) Bradbury, A. F., Smyth, D. G., Snell, C. R.: Lipotropin: precursor to two biologically active peptides. Biochem. Biophys. Res. Commun., 69 (1976), 950 - 956

(13) Guillemin, R., Ling, N., Burgus, R.: Endorphines, peptides, d' origine hypothalamique et neurohypophysaire à activité morphinomimétique. Isolement et structure moléculaire de l' alpha-endorphine. C. R. Acad. Sci. (D), Paris, 282 (8) (1976), 783 - 785

(14) Li, C. H., Chung, D.: Isolation and structure of an untriakonta peptide with opiate activity from camel pituitary glands. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73 (1976), 1145 - 1148

(15) Snyder, S. H.: Opiate receptors in the brain. N. Engl. J. Med., 296 (5) (1977), 266 - 271

Snyder, S. H.: Opiate receptors and internal opiates. Sci. Am., 236 (3) (1977), 44 - 56

(16) Li, C. H.: Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands. Nature, 201 (1964), 924

(17) Li, C. H., Barnafi, L., Chretien, M., Chung, D.: Isolation and Amino-acid Sequence of ß-LPH from Sheep Pituitary Glands. Nature, 208 (1965), 1093 - 1094

(18) Cox, B. M., Goldstein, A., Li, C. H.: Opioid activity of a peptide, beta-lipotropin-(61 - 91), derived from beta-lipotropin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73 (6) (1976), 1821 - 1823

(19) Lazarus, L. H., Ling, N., Guillemin, R.: beta-lipotropin as a prohormone for the morphinomimetic peptides, endorphins and enkephalins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73 (1976), 2156 - 2159

(20) Kosterlitz, H. W., (ed.): Opiates and Endogenous Opioid Peptides. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1976

(21) Costa, E., Trabucchi, M., (eds.): The Endorphins. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 18, Raven Press, New York 1978

(22) Hughes, J., (ed.): Centrally acting peptides. Macmillian Press, London 1978

(23) Van Ree, J. M., Terenius, L., (eds.): Characteristics and Function of Opioids. Elsevier/North-Holland Biomedical Press; Amsterdam, New York, Oxford 1978

(24) Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(25) Guillemin, R., Ling, N., Vargo, T.: Radioimmunoassay for alpha-endorphin and beta-endorphin. Biochem. Biophys. Res. Commun., 77 (1977), 361 - 366

(26) Jeffcoate, W. J., Rees, L. H., Lowry, P. J., Besser, G. M.: A Specific Radioimmunoassay for Human ß-Lipotropin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47 (1978), 160

(27) Terenius, L., Wahlström, A.: Physiological and clinical relevance of endorphins. In: Hughes, J., (ed.): Centrally acting peptides. Macmillian Press, London 1978

(28) Loh, H. H., Tseng, L. - F., Wei, E., Li, C. H.: Beta-endorphin is a potent analgesic agent. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73 (1976), 2895 - 2898

(29) Tseng, L. - F., Loh, H. H., Li, C. H.: Beta-endorphin as a potent analgesic by intravenous injection. Nature, 263 (1976), 239 - 241

(30) Bloom, F., Segal, D., Ling, N., Guillemin, R.: Endorphins: Profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. Science, 194 (1976), 630 - 632

(31) Jaquet, Y. F., Marks, N.: The C-fragment of ß-lipotropin: An endogenous neuroleptic or antipsychotogen. Science, 194 (1976), 632 - 635

(32) Graf, L., Szekely, J. I., Ronai, A. Z., Dunaikov, Z., Bajusz, J.: Comparative study on analgesic effect of met-enkephalin and related lipotropin fragments. Nature, 263 (1976), 241 - 242

(33) Su, T. - P., Ross, M., Cox, B. M., Goldstein, A.: Morphine-Like Activity in Basic Peptides from Brain and Pituitary. Fed. Proc., 35 (1976), 1476

(34) Ross, M., Dingledine, R., Cox, B. M., Goldstein, A.: Distribution of endorphins (peptides with morphine-like activity) in pituitary. Brain Res., 124 (3) (1977), 523 - 532

(35) Li, C. H., Yamashiro, D., Chung, D., Doneen, B. A., Loh, H. H., Tseng, L. - F.: Synthesis and analgesic activity of human beta-endorphin. J. Med. Chem., 20 (3) (1977), 325 - 328

Li, C. H., Yamashiro, D., Chung, D., Doneen, B. A., Loh, H. H., Tseng, L. - F.: Isolation, Structure, Synthesis and Morphine-Like Activity of ß-Endorphin from Human Pituitary Glands. Annals of the New York Academy of Sciences, 297 (1977), 158

(36) Gispen, W. H., Wiegant, V. M., Bradbury, A. F., Hulme, E. C., Smyth, D. G., Snell, C. R., de Wied, D.: Induction of exessive grooming in the rat by fragments of lipotropin. Nature, 264 (1976), 794 - 795

(37) Meyerson, B. J., Terenius, L.: Beta-endorphin and male sexual behavior. Eur. J. Pharmacol., 42 (2) (1977), 191 - 192

(38) Guillemin, R.: Endorphins, brain peptides that act like opiates. N. Engl. J. Med., 296 (I) (1977), 226 - 228

(39) Terenius, L., Wahlström, A., Lindström, L., Widerlöv, E.: Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis. Neurosci. Lett., 3 (1976), 157 - 162

(40) Gunne, L. - M., Lindström, L., Terenius, L.: Naloxone-Induced Reversal of Schizophrenic Hallucinations. J. Neural. Transm., 40 (1977), 13 - 19

(41) Lindström, L. H., Widerlöv, E., Gunne, L. - M., Wahlström, A., Terenius, L.: Endorphins in human cerebrospinal fluid: Clinical correlations to some psychotic states. Acta psychiat. scand., 57 (1978), 153 - 164

(42) de Wied, D.: Schizophrenia as an inborn error in the degradation of ß-endorphin - a hypothesis. Trends in Neuro-Sciences, 2 (1979), 79 - 82

(43) Davis, G. C., Buchsbaum, M. S., Bunney, W. E., Jr.: Research in Endorphins and Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 5 (2) (1979), 244 - 250

(44) Lasagna, L., De Kornfeld, T. J., Pearson, J. W.: The analgesic efficacy and respiratory effects in man of a benzomorphan "narcotic antagonist". J. Pharmacol., 144 (1964), 12 - 16

(45) Emrich, H. M., Cording, C., Pirée, S., Kölling, A., Zerssen, D. v., Herz, A.: Indication of an antipsychotic action of the opiate antagonist naloxone. Pharmakopsychiat., 10 (1977), 265 - 270

(46) Akil, H., Watson, S. J., Berger, P. A., Barchas, J. D.: Endorphins, ß-LPH and ACTH: Biochemical, Pharmacological and Anatomical Studies. In: Costa, E., Trabucchi, M., (eds.): The Endorphins. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 18, Raven Press, New York 1978

(47) Palmour, R. M., Ervin, F. R., Wagemaker, H., Cade, R.: Characterisation of a peptide from the serum of psychotic patients. In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(48) Lewis, R. V., Gerber, L. D., Stein, S., Stephen, A. L., Grosser, B. I., Velick, S. F., Udenfriend, S.: On $ß_H$-Leu^5-Endorphin and Schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 36 (1979), 237 - 239

(49) Terenius, L.: Significance of Endorphins in Endogenous Antinociception. In: Costa, E., Trabucchi, M., (eds.): The Endorphins. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 18, Raven Press, New York 1978

(50) Degwitz, R., Helmchen, H., Kockott, G., Mombour, W., (eds.): Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten. Springer Verlag, 4. Auflage; Berlin, Heidelberg, New York 1974

(51) Overall, J. E., Gorham, D. R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychol. Rep., 10 (1962), 799 - 812
Vergleiche hierzu auch Anahng S. 53 ff. sowie die dort genannte Literatur!

(52) Hamilton, M.: A Rating Scale for Depression. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 23 (1960), 56 - 62
Vergleiche hierzu auch Anhang S. 57 ff. sowie die dort genannte Literatur!

(53) Höllt, V., Przewlocki, R., Herz, A.: Radioimmunoassay of ß-Endorphin. Basal and Stimulated Levels in Extracted Rat Plasma. Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology, 303 (2) (1978), 171 - 174

(54) Orf, J. W., Ells, J., Johanson, N., Vanderloise, F., Lindall, A. W.: Extraction of ß-endorphin from Serum Binding Proteins. Clinical Research, 27 (4) (1979), 680 A

(55) Rossier, J., Bayon, A., Vargo, T. M., Ling, N., Guillemin, R., Bloom, F.: Radioimmunoassay of Brain Peptides: Evaluation of a Methodology for the Assay of Beta Endorphin and Enkephalin. Life Sciences, 21 (1977), 847 - 852

(56) Wardlaw, S. L., Frantz, A. G.: Measurement of ß-Endorphin in Human Plasma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48 (1) (1979), 176

(57) Wiederman, E., Saito, T., Linfoot, J. A., Li, C. H.: Specific Radioimmunoassay of Human ß-Endorphin in Unextracted Plasma. J. Clin. Endocrinol. Metab., 49 (3) (1979), 478

(58) Yoshimi, H., Matsukura, S., Sueoka, S., Fukase, M., Yokota, M., Hirata, Y., Imura, H.: Radioimmunoassay for Beta-Endorphin - Presence of Immunoreactive Big-Big Beta-Endorphin (Big Beta-Lipotropin) in Human and Rat Pituitaries. Life Sciences, 22 (24) (1978), 2189

(59) Jeffcoate, W. J., Rees, L., Mc Loughlin, L., Ratter, S., Hope, J., Lowry, P. J., Besser, G. M.: ß-Endorphin in Human Cerebrospinal Fluid. Lancet, II (8081) (1978), 119 - 121

(60) Immuno Nuclear Corporation (INC), 6303 Osgood Avenue North, Stillwater, Minnesota 55082, 612-439-9710: Suggestions for preparation of samples for RIA of neuropeptides, 1978

(61) New England Nuclear (NEN), NEN Chemicals GmbH, 6072 Dreieich, W. Germany, Postfach 401240
Vergleiche insbesondere das Instruction Manual zum (^{125}J)-ß-Endorphin Radioimmunoassay Kit!

(62) Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, New York 1968

(63) Verebey, K., Volavka, J., Clouet, D.: Endorphins in Psychiatry. An Overview and a Hypothesis. Arch. Gen. Psychiat., 35 (1978), 877 - 888

(64) Emrich, H. M.: Über eine mögliche Rolle von Endorphinen bei psychischen Krankheiten. Arzneim.-Forsch./Drug Res., 28 (II), Heft 8 (1978), 1270 - 1273

(65) Gunne, L. - M., Lindström, L., Widerlöv, E.: Possible role of endorphins in schizophrenia and other psychiatric disorders.
In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(66) Höllt, V., Hillebrand, G., Schmidt, B., Gurland, H. J.: Endorphins in Schizophrenia: Hemodialysis/Hemoperfusion are Ineffective in Clearing ß-Leu^5-Endorphin and ß-Endorphin from Human Plasma. Pharmakopsychiat., 12 (1979), 399 - 406

(67) Terenius, L., Wahlström, A., Agren, H.: Naloxone (Narcan^R) Treatment in Depression: Clinical Observations and Effects on CSF Endorphins and Monoamine Metabolites. Psychopharmacology, 54 (1977), 31 - 33

(68) Janowsky, D. S., Segal, D. S., Abrams, A., Bloom, F., Guillemin, R.: Negative Naloxone Effects in Schizophrenic Patients. Psychopharmacology, 53 (1977), 295 - 297

(69) Volavka, J., Mallya, A., Baig, S., Perez-Cruet, J.: Naloxone in Chronic Schizophrenia. Science, 196 (1977), 1227 - 1228

(70) Emrich, H. M., Cording, C., Pirée, S., Kölling, A., Möller, H. - J., Zerssen, D. v., Herz, A.: Actions of naloxone in different types of psychosis.
In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(71) Janowsky, D. S., Judd, L. L., Huey, L., Segal, D. S.: Effects of naloxone in normal, manic, and schizophrenic patients: evidence for alleviation of manic symptoms.
In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(72) Kline, N. S., Li, C. H., Lehmann, H. E., Lajtha, A., Laski, E., Cooper, T.: ß-Endorphin - Induced Changes in Schizophrenic and Depressed Patients. Arch. Gen. Psychiatry, 34 (1977), 1111 - 1113

(73) Angst, J., Autenrieth, V., Brem, F., Koukkou, M., Meyer, H., Stassen, H. H., Storck, U.: Preliminary results of treatment with ß-endorphin in depression.
In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(74) Kline, N. S., Lehmann, H. E.: ß-Endorphin therapy in psychiatric patients.
In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(75) Catlin, D. H., Hui, K. K., Loh, H. H., Li, C. H.: ß-Endorphin: initial clinical studies.
In: Usdin, E., Bunney, W. E., Kline, N. S., (eds.): Endorphins in Mental Health Research. Macmillian Press, London 1979

(76) Emrich, H. M., Zaudig, M., Kissling, W., Dirlich, G., Zerssen, D. v., Herz, A.: Des-Tyrosyl-γ-Endorphin in Schizophrenia: A Double-Blind Trial in 13 Patients. Pharmakopsychiat., 13 (1980), 290 - 298

(77) Immuno Nuclear Corporation (INC), 6303 Osgood Avenue North, Stillwater, Minnesota 55082, 612-738-2088, 800-328-1381: Human beta-endorphin and ß-lipotropin by radioimmunoassay.

(78) Emrich, H. M., Höllt, V., Kissling, W., Fischler, M., Laspe, H., Heinemann, H., Zerssen, D. v., Herz, A.: ß-Endorphin-Like Immunoreactivity in Cerebrospinal Fluid and Plasma of Patients with Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders. Pharmakopsychiat., 12 (1979), 269 - 276

(79) Ross, M., Berger, P. A., Goldstein, A.: Plasma ß-Endorphin Immunoreactivity in Schizophrenia. Science, 205 (1979), 1163 - 1164

(80) Rimon, R., Terenius, L., Kampman, R.: Cerebrospinal fluid endorphins in schizophrenia. Acta psychiat. scand., 61 (1980), 395 - 403

(81) Van Kammen, D. P., Waters, F. N., Gold, P. W., Sternberg, D. E., Pickar, D., Naber, D., Robertson, G., Ganten, D., Reychlin, S., Ballenger, J. C., Post, R. M., Bunney, W. E. Jr.: Spinal Fluid Opioid Activity, Vasopressin, Angiotensin I and II and Somatostatin in Schizophrenic Patients. Biological Psychiatry Branch, National

Institute of Mental Health, Bethesda, MD. Vortrag auf dem Weltkongress für Biologische Psychiatrie, Stockholm 1981; Abstract: S 180

(82) Naber, D.: Endorphine in Plasma und Liquor psychiatrischer Patienten. Psychiatrische Klinik der Universität München. Vortrag auf dem AGNP 12. Nürnberger Symposion 81, 7. - 10. Okt. 81, Abstract S. 70

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. B. Goertz für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine ständige Unterstützung bei der Ausführung derselben, sowie Frau J. Lüder und Frau B. Zilz vom Hirnforschungsinstitut der Universität Düsseldorf für ihre Hilfe bei der Durchführung des Radioimmunoassay.

Herrn Prof. Dr. K. Heinrich danke ich für die Übernahme des Korreferates. Für die Unterstützung bei der Erhebung der psychopathologischen Daten zu dieser Arbeit möchte ich Herrn Dr. J. Tegeler von der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf und für die Betreuung der dortigen Laborarbeiten Herrn Dr. Dr. P. Grünwald danken.

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 19. September 1957 in Krefeld als Sohn des Architekten Hugo Nagel und seiner Ehefrau Margarete, geborene Schnepf, und als das älteste von fünf Kindern geboren.

1964 erfolgte die Einschulung in die Grundschule, von wo ich 1967 auf das humanistisch ausgerichtete, städtische Arndt-Gymnasium überwechselte. 1976 machte ich dort das Abitur.

Nach einer Wartezeit von einem halben Jahr nahm ich im April 1977 an der Universität Düsseldorf das Studium in Medizin, später auch in Germanistik und Philosophie auf. Im Frühjahr 1979 legte ich die Ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1980 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Mit der vorliegenden Arbeit bin ich seit Herbst 1979 beschäftigt.

Stefan Nagel